

**Therapie mit Kobaltverbindungen
und Giftwirkung des Kobalts
beim Menschen**

von

Hilmar Grimm

aus

Erlangen

1970

1971/833

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

Therapie mit Kobaltverbindungen und Giftwirkung des Kobalts beim Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Hilmar Grimm
aus
Erlangen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan:	Prof. Dr. W. Schiefer
Referent:	Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt
Koreferent:	Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.1970

Meiner lieben Mutter in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. <u>Einleitung</u>	6
II. <u>Vorkommen und Verwendung von Kobalt</u>	8
1. Vorkommen	8
2. Gewinnung	10
3. Verwendung	10
III. <u>Therapiemöglichkeiten mit Kobalt</u>	12
A) <u>Tierversuche</u>	12
1. Allgemeine therapeutische Bedeutung	13
2. Versuche über die Kobaltwirkung auf den Hämoglobinspiegel und die Erythropoese	16
3. Ergebnisse bei experimentell erzeugten Anämien	25
a) Eisenmangelanämie	25
b) Infektanämie	27
c) Tumoranämie	29
4. Gefäßerweiternde Wirkung von Kobalt	29
5. Potenzierende Wirkung von Kobalt bezüglich einiger Antibiotika	30
6. Positive Wirkung von Kobalt auf den Antitoxintiter bei Gasbrand	31
7. Kobalt als Antidot bei Vergiftungen	32
a) Blausäurevergiftung	32
b) Alkylphosphatvergiftung	34
c) Kohlenmonoxydvergiftung	35
d) Stickstofflostvergiftung	35

B) <u>Therapeutische Anwendung beim Menschen</u>	36
1. Wirkung von Kobalt auf die Blutbildung bei verschiedenen Erkrankungen:	36
a) Latente Anämie bei Kobaltmangel	38
b) Prophylaxe der Frühgeborenenanämie	40
c) Essentielle, hypochrome Anämien	42
d) Hypochrome Schwangerschaftsanämie	44
e) Eisenmangelanämien	44
f) Posthämorrhagische Anämien	46
g) Infekt- und Tumoranämien	50
h) Leukopenie durch Strahlen- oder chemotherapeutische Behandlung	52
i) Konstitutionelle, erbliche Elliptozytose	53
k) Metaplastische Anämien	53
l) Red-Cell-Aplasie	54
m) Renal bedingte Anämien	55
n) Intermittierende Porphyrrie	58
o) Anämie bei Morbus Addison-Biermer	59
p) Hämolytische Anämie	59
q) Perniziöse Anämie	61
r) Anämie bei Morbus Bechterew	61
2. Wirkung von Kobalt auf Gefäßsystem und Blutdruck	62
3. Diabetische Gangränbehandlung	63
4. Kobaltbehandlung bei Erkrankungen des Hypothalamus	64
5. Positive Wirkung von Kobalt bei der Behandlung des primären Glaukoms	64
6. Kritik an der Kobalttherapie	66
7. Kontraindikationen der Kobaltbehandlung	67

	<u>Seite</u>
IV. <u>Nebenwirkungen der Kobalttherapie</u>	68
1. Störungen des Wachstums	69
2. Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen	70
3. Claudicatio, Angina pectoris	71
4. Hemmung der Erythropoese und Blutgerinnung	71
5. Glukoseüberproduktion	75
6. Entstehung einer Struma	76
V. <u>Kobalt, Kobaltsalze und deren toxische Wirkung</u>	79
A) <u>Vergiftungserscheinungen bei Tieren</u>	79
1. Versuche mit peroralen Gaben	80
2. Versuche mittels Inhalation	90
3. Versuche mittels endotrachealer Einspritzung	92
4. Versuche bei percutaner Kobaltzufuhr	93
5. Versuche bei subcutaner Kobaltzufuhr	93
6. Versuche bei intravenöser Kobaltzufuhr	94
7. Versuche mit intraperitonealer Injektion	98
B) <u>Vergiftungserscheinungen beim Menschen</u>	103
VI. <u>Therapie der Kobaltvergiftung</u>	114
1. Tierversuche	114
2. Therapeutische Maßnahmen beim Menschen	120
VII. <u>Kobaltallergie</u>	121
VIII. <u>Cancerogene Wirkung des Kobalts</u>	131
IX. <u>Diskussion und Zusammenfassung</u>	133
X. <u>Literaturverzeichnis</u>	144

I. Einleitung

=====

Kobalt spielte in den antiken Kulturen als Farbstoff zur Erzeugung einer Blaufärbung eine Rolle, wie z.B. die Funde von blauem Glas beweisen.

In der Folgezeit bis in das Mittelalter hinein gerieten jedoch das Wissen um seine Verwendung und sogar sein Name in Vergessenheit. Das im Mittelalter zu Cobaltum latinisierte Wort Kobalt entstammt ursprünglich der deutschen Sprache und findet sich ähnlich lautend im übrigen europäischen Sprachgebrauch. Kobalt bedeutet Kobold, da sich die mittelalterlichen Bergleute des Erzgebirges, wo sich die ersten in Europa ausgebeuteten Kobaltlager befanden, von den bösen Berggeistern, den Kobolden, genarrt und betrogen fühlten, wenn sie auf Kobaltmineralien gestoßen waren. Diese sehen nämlich so aus, als ob sie Kupfer, Silber, Zinn oder andere wertvolle Mineralien enthielten. Der Fund erschien den Bergleuten jedoch wertlos, denn mit den damaligen Verhüttungsmethoden konnte aus diesen vielversprechend aussehenden Erzen keines der im Mittelalter bekannten und brauchbaren Metalle gewonnen werden.

Dem Glasmacher Christoph Schürer gelang erst im 16. Jahrhundert die Wiederentdeckung der Kobaltglasherstellung. Nach anderen Angaben (Bruchmüller, 1897) soll ein Franke, Peter Weidenhammer, schon 1520 blaue Farben aus Kobalt bereitet haben. Wieder anderen Darstellungen zufolge begann die Kobaltglasfabri-

kation im Jahr 1541. M a t h e s i u s (1587) schrieb, was erwähnenswert ist, den Effekt der Blaufärbung nicht dem Kobalt zu, sondern dem in den Kobaltgruben noch mitvorkommenden Wismut, während andere dies vom Arsen und verschiedenen Eisenerzen glaubten. Erst 1735 konnte B r a n d t nachweisen, daß die Ursache der Blaufärbung allein dem Kobalt, das er als ein selbständiges Metall erkannt hatte, zukommt. Die Reindarstellung des Kobalts gelang dem Vorsteher des chemischen Laboratoriums in Stockholm erstmalig 1742.

Kurfürst Johann I. von Sachsen begründete in seinem Land in Schneeberg die ersten noch heute bestehenden Blaufarbenwerke. Schmelzöfen und Farbmühlen verbreiteten sich dann im Laufe der Zeit vom Erzgebirge aus auch über andere Teile Deutschlands wie Schlesien, etliche mitteldeutsche Orte, das Siegerland und den Schwarzwald. Die Erfindung des künstlichen Ultramarins (1828) und die Entdeckung großer Kobaltlagerstätten in Kanada (1903) setzten dem Kobaltbergbau und der Herstellung des kobaltgefärbten Glases in Europa ein Ende.

II. Vorkommen und Verwendung von Kobalt

1. Vorkommen

Kobalt ist ein metallisches Element mit dem chemischen Zeichen Co und der Ordnungszahl 27. Sein Atomgewicht beträgt 58, 9332. Es gehört zur VIII. Nebengruppe des Periodensystems und man rechnet es wegen seiner Verwandtschaft mit Eisen und Nickel zu den Metallen der Eisengruppe. Kobalt liegt meist II- und III-wertig, selten IV-wertig vor, vielleicht auch I-wertig. Das reine Kobalt zeigt ähnlich dem Eisen einen starken Metallglanz und ist außerordentlich zäh. Es ist härter und fester als Stahl und besitzt magnetische Eigenschaften.

Kobalt kommt in anorganischer Bindung vor, sodann in fast allen Pflanzen, im tierischen und menschlichen Organismus. Es gehört zu den seltener vorkommenden Metallen und tritt fast immer in Begleitung von Nickel in einem Verhältnis von 1 Co : 15 Ni auf. An der obersten Erdkruste beträgt der Kobaltanteil nur 0,0037 %, was 2-3 Millionen Tonnen entspricht. Da Kobalt im Meteoreisen ziemlich häufig gefunden wird, nimmt man an, daß es im Erdkern wahrscheinlich reichlicher vorhanden ist. Die Hauptlagerstätten finden sich heute in Kanada und im Kongo (Katangagebiet). Größere Abbauggebiete gibt es außerdem in Neukaledonien, Indien und Marokko; weniger ergiebige Lager in Schweden, Norwegen, USA und Nordrhodesien.

C a r l e s und Mitarbeiter (1961) geben an, daß der durchschnittliche Kobaltgehalt des Erdbodens 1-40 mg/kg betrage. Die ersten Nachweise über das Vorkommen von Kobalt in Pflanzen gelangen dem Botaniker F o r c h h a m m e r 1855. Unter den Pflanzen sind der Klee mit 30-45 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ und der Spinat mit 7-120 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ am kobaltreichsten, wie einer Arbeit von S m i t h (1962) zu entnehmen ist. Von den tierischen Nahrungsprodukten enthält nach den Untersuchungen von Z a v e r t a j l o (1965) die Leber den höchsten Anteil an Kobalt. Hinsichtlich der Kobaltnormalwerte im menschlichen Organismus, die von einer Reihe von Autoren festgestellt worden sind (W y s o c k i und Mitarbeiter 1960, T i p t o n 1960, G u l k o 1961, V o l k o v 1963, O s a d c h a i a 1963, B u t t und Mitarbeiter 1964, P a r r und T a y l o r 1964, G e r a s i m o v i c h 1965 u.a.m.), bestehen beträchtliche Schwankungen, die in der Verschiedenheit der angewandten Untersuchungsmethoden begründet sein dürften. Eine Zusammenstellung der Normalwerte beim Menschen in Form von Übersichtstabellen, gemäß der angewandten Untersuchungsmethode sowie den Autoren geordnet, findet sich in der Dissertation "Der Kobaltgehalt menschlicher Organe und Körperflüssigkeiten und physiologischen Bedingungen und bei Erkrankungen" von P e t e r s (1969).

2. Gewinnung

Als Ausgangsstoffe der Kobaltgewinnung und seiner technischen Verwertung gelten folgende Kobaltmineralien: die Kupfer-Kobalt-Erze des Kongo; die arsenhaltigen Kobalterze Kanadas und Marokkos wie Kobaltglanz (Co As S), auch Kobaltin oder Glanzkobalt genannt; die arsenhaltigen Zwischenprodukte, die als Speisen bezeichnet werden, wie Speiskobalt (Co As_2), das auch Smaltin heißt; weiterhin die Nickel-Kupfer-Kobalt-Erze als Kobaltnickelkies oder Linneit sowie die manganhaltigen Kobalterze und die kobalthaltigen Schwefelkies-Abbrände.

Für die Verhüttung ist ausschlaggebend, daß durch das geringe Vorkommen von Kobalt sich ein alleiniger Abbau nicht lohnt und es deshalb immer zusammen mit anderen Erzen abgebaut wird. Die Hauptmenge des Kobalts fällt noch immer als Nebenprodukt beim Kupferbergbau an. Die hüttenmännische Gewinnung ist für jede der oben genannten Gruppen vollkommen verschieden. Die Verarbeitung dieser Erze vollzieht sich jedoch immer in einer Kombination von Aufbereitung, Schmelzverfahren und nassem Verfahren (nach U l l m a n n 1957).

3. Verwendung von Kobalt

Kobalt ist der Allgemeinheit durch die weltgefährdende, radioaktive Wirkung der Kobaltbombe, einer von einem Kobaltmantel umgebenen Wasserstoffbombe, ein Begriff.

Vielseitige, industrielle Bedeutung besitzt Kobalt neben der schon erwähnten Verwendung als blauer Farbstoff für Gläser auch heute noch in Form anderer anorganischer Kobaltverbindungen als Künstlerfarben und in der Porzellan-, Keramik- und Emailleindustrie. Kobaltsulfat wird in der Galvanotechnik und als Zusatz zu alkalischen Akkumulatoren gebraucht. Durch Beigabe von Kobalt wird die Elastizität und Festigkeit von Stahl vermehrt, welche Eigenschaft zur Erzeugung von Edelstählen, auch Stellite genannt, dient, die wegen ihrer großen Härte und Unangreifbarkeit z.B. zur Herstellung von medizinischen Instrumenten, die sterilisiert werden müssen, benützt werden. In zunehmendem Maße wird Kobalt von der Luftfahrt-, Petroleum- und Autoindustrie zur Verringerung der Luftverunreinigung benötigt. Im medizinischen Bereich finden verschiedene Kobaltlegierungen Anwendung wie z.B. in der Zahnheilkunde, wo aus Kobalt-Chrom-Legierungen Implantatteile und Teilprothesen angefertigt werden.

Mit G r a n z und S c h u l z (1956) wird es als das besondere Verdienst W e i ß b e c k e r s (1950) angesehen, die Lebensnotwendigkeit des Kobalt für den Menschen erkannt zu haben. Dem gleichen Forscher verdankt man auch die theoretischen und experimentellen Grundlagen der modernen Kobaltforschung. Die Entdeckung des Kobalts als zentrales Atom des Vitamin B₁₂, des Antiperniciosastoffes hat die biologische Bedeutung besonders bewußt werden lassen. Verschiedene Kobaltkomplexverbindungen sind heute in der Medizin als Heilmittel in Gebrauch.

III. Therapiemöglichkeiten mit Kobalt

A) Tierversuche

Im Jahr 1879 hatte A z a r y nach Verabreichung von Kobaltnitrat eine Blutdrucksenkung beim Hund beobachtet. C o p p o l a berichtet 1885 über eine vorübergehende Blutdruckerhöhung mit nachfolgendem Abfall als eine durch Kobaltgaben verursachte Wirkung. Die Tierversuche wurden daraufhin zusehends ausgeweitet, und seit S t u a r t (1892) datiert die Feststellung an Hasen, Hunden und Katzen, daß bei der Gabe von Kobaltsalzen auf dem Wege über die A. carotis mit schwachen Dosen eine vorübergehende Blutdrucksenkung, mit hohen Dosen dagegen ein schneller Blutdruckabfall ausgelöst wird. Eine schon spezifizierte therapeutische Verwendung von Kobalt zeigten die Versuche von P i t i n i und M e s s i n a (1899). Sie beobachteten an Ratten nach Kobaltzufuhr eine Polyglobulie, womit für sie die erythro- und hämoglobinopoetische Wirksamkeit des Kobalts feststand. Um vieles später konnte W a l t n e r (1930) die so an Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse in ihrer Geltung auch für den Menschen erhärten. Diese Tatsachen sind indes in den folgenden Jahren wieder in Vergessenheit geraten. Sie wurden erst in jüngster Zeit durch die Spurenelementeforschung wieder bewußt gemacht, die auch ganz allgemein das Interesse an dem bis dahin nur wenig beachteten Element entfachte.

1. Allgemeine therapeutische Bedeutung

Gegenwärtig sind nach S i m o n (1962) rein empirisch 7 voneinander unabhängige Kobalteffekte bekannt:

- "1. Eine neuro-humorale Wirkung mit Stimulierung von Sympathikus, ACTH und Cortison verursacht außer einer allgemeinen Tonisierung akute Polyglobulie durch Milzkontraktion. Diese erste Phase der Kobaltwirkung wird durch Adrenalektomie unterdrückt.
2. In der zweiten Phase erhöht Kobalt die Ausschüttung eines Erythropoietins, wahrscheinlich aus der Niere, die auch bei Fehlen von Hypophyse und Nebennieren beobachtet wurde, wodurch nach 3-10 Tagen eine Retikulozytenkrise einsetzt. Dabei wird alles Plasmakobalt verbraucht.
3. Dazu gesellt sich eine auch in der Gewebekultur nachweisbare direkte Wirkung auf das Knochenmark im Sinne einer Reifungsbeschleunigung und Bildung stabilerer Erythrozyten, die durch den erwähnten Plasmafaktor nicht auflösbar ist.
4. Im Zusammenhang damit wird auch der Porphyrinstoffwechsel normalisiert und vielleicht auch die Hämoglobinsynthese direkt aktiviert, was aber nicht unwidersprochen blieb. Daher ist auch die intermittierende Porphyrie einer Kobaltbehandlung zugänglich.

5. Lebensdauer und Resistenz der Erythrozyten gegen verschiedene experimentelle Schädigungen werden, auch *in vitro*, gesteigert.
6. Durch Dämpfung der Eisenaktivität des RES wird Reserveeisen mobilisiert, doch ist diese Wirkung nicht so stark ausgeprägt wie die Erythropoiese, sodaß es in der dritten Phase zu einer Dissoziation der Blutwerte durch steigende Erythrozytenzahlen bei abnehmendem Hämoglobingehalt kommt.
7. Gleichzeitig wird die intestinale Resorption von Eisen verstärkt."

Nach W e i B b e c k e r (1950) ist das Hauptindikationsgebiet der Kobalttherapie die Anämie in ihren verschiedenen Formen. R o t h l i n (1956) zählt dazu Anämien, die auf Eisen oder Vit. B₁₂ allein nicht reagieren: Anämien bei Infekten oder Rheumatismus, Myxödem, Nephrosen, Tumoren, Leukämien, konstitutionelle oder erworbene hämolytische Anämien.

Zusammengenommen eint diese ätiologisch sehr heterogene Gruppe ein gemeinsamer Faktor: es ist dies die Eisenverwertungsstörung; beim Hämoglobinaufbau.

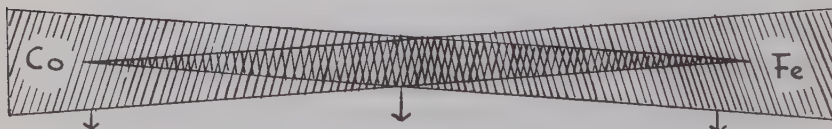
Als weitere häufige Ursachen von Eisenverwertungsstörungen finden sich bei S i m o n ergänzend noch folgende Gruppen:

Gravidität, Intoxikationen wie Hyperthyreose, Myome, Benzolvergiftung und Verbrennungen, ausserdem Neo-

plasmen wie Hämoblastosen, Myelomatose, Genital- und Gastrointestinalkarzinome, weiterhin Leberschäden, Magenresektion, Hypersplenie, Hypophysektomie und Pyridoxinmangel.

Kobalt ist, wie S i m o n weiter ausführt, das "einzige sicher wirksame Pharmakon gegen Eisenverwertungsstörung", und nach H e i l m e y e r und B e g e m a n n "das stärkste erythropoetische Reizmittel" bei ausreichend mobilisierbaren Aufbaureserven. Eine abgerundete und auf das Wesentliche beschränkte Synopsis der therapeutischen Partialbedeutung von Kobalt und Eisen bei verschiedenen Anämiegruppen findet sich bei G r a n z und S c h u l z (1956).

Abb. 1 Synopsis der therapeutischen Partialbedeutung von Kobalt und Eisen bei verschiedenen Anämiegruppen



Hämolytisch-
hyperchromer
Formenkreis

Erw. und fam.
hämolytische
Anämien, echte
u. symptomat.
perniziöse Rest-
anämien, Medi-
terraneanämien
(Thalassaemia mi-
nor, Cooley-
Anämie)

Fe-Verwertungs-
störungen,
Markinsuffizienz

Tumoren, Infekte,
Intoxikationen,
Erkrankungen des
hämatopoetischen
und lymphatischen
Systems

Hypochromer Formen-
kreis der echten
Fe-Mangelanämien

Blutungen, Gravidität,
Laktation, Fe-Resorp-
tionsstörungen bei Er-
krankungen des Gastro-
intestinaltrakts,
essentielle hypochrome
Anämie usw.

U n d r i t z (1961) sieht in der Therapie mit Eisen, Kupfer und Vit. B₁₂ eine echte Substitutionstherapie bei Mangelercheinungen an jenen Stoffen. Dies gelte jedoch nicht für Anämien, die auf Kobalt reagieren, da es bei diesen auf die Kobalt-Ionen-Wirkung ankomme, die sich indes in den benötigten Mengen in keinem der natürlichen Nahrungsmittel finden. Erwachsene haben einen Bedarf von 15 - 30 mg Kobalt/die peroral. In Betracht der injizierten Menge an Vit. B₁₂, die ein Pernicioskranker erhielt, handelt es sich bei der Kobaltwirkung um einen Vorgang, der sicherlich nicht in die Kompetenz der Physiologie, sondern in die der Pharmakologie fällt. Kobalt ist ein empfindliches Pharmakon und ist in zweiwertiger Form wirksam; es kann allerdings auch in manchen Verbindungen in dreiwertiger Form wirksam sein.

2. Versuche über die Kobaltwirkung auf den Hämoglobinspiegel und die Erythropoese

Unter den therapeutischen Effekten, die sich auf Kobalt gründen, ist an erster Stelle die von W e i ß - b e c k e r (1950) beschriebene Wirkung zu nennen. Er konnte eine Vermehrung der Erythrozyten, des Hämoglobins, der Retikulozyten und des erythropoetischen Knochemarkes samt einer leicht reversiblen Polyglobulie nach Kobaltverabreichung an Gesunden nachweisen. Die Polyglobulie läßt sich unter Hinzunahme pharmakodynamischer Gegenschaltversuche in zwei Phasen gliedern:

1. Phase: Nach 2 - 4 Tagen kommt es durch Mobilisation von Depotblut zu einer Blutverschiebung. Eine kurzfristige Hemmung der Polyglobulie der ersten Phase und somit ihrer pharmakodynamischen Wirkung ist möglich durch cholinergische Stoffe, die als Pharmaka anzusehen sind. Der gleiche Effekt läßt sich mit Ascorbinsäure und allen Vitaminen der B-Gruppe erreichen. Nach R o t h l i n und Mitarbeiter (1956) zeigen auch Aethylendiamintetraessigsäure, Histidin, Cystein und andere sulfhydrylhaltige Substanzen, Methylenblau und Vit. C. die gleiche Wirkung.

2. Phase: Vom 4. bis 9. Tage der Behandlung macht sich eine echte Polyglobulie infolge gesteigerter Hämatopoese bemerkbar. Diese Phase ist mit den vorhergehenden Hemmstoffen nicht mehr zu unterbrechen. W e i ß b e c k e r verwendete fast ausschließlich Kobaltchlorid p.a. Merck. Die Dosis betrug etwa 100 mg über den ganzen Tag verteilt und wurde in gelöster Form eingenommen.

Die Reizwirkung auf das rote Knochenmark steht neben der Entleerung der Depots im Vordergrund. Zellarmes oder wenig regenerierendes Mark läßt sich durch Kobalt aktivieren; es wird dies durch intravenös verabreichtes Eisen nicht erreicht. Ein krisenhafter Retikulozytenanstieg als Zeichen einer gesteigerten Erythropoese ist nach einigen Tagen zu verzeichnen. Der Retikulozytenanstieg scheint vom Grad der Anämie abhängig zu sein. Der erythropoetische Anteil kann im Sternalpunktat bei beginnender Regeneration bis zu 50 % aller zellulären Formen ausmachen. Darauf erfolgt

sodann die Phase, in der die Normoblasten und Makroblasten das Bild beherrschen. Schließlich mobilisiert Kobalt das im RES gespeicherte Eisen, so daß es für die Hämoglobinbildung wieder verfügbar ist. Die Abwehrfunktion des RES erleidet dabei keine Verminderung in ihrer Aktivität. Eine ergänzende Eisentherapie nach Einsetzen der Kobaltwirkung kann zu weiterem Hämoglobinaufbau wesentlich beitragen.

Die Wirkung von Kobalt auf die Eisenbindung kommt nach W e i ß b e c k e r über eine Zellatmungshemmung an den End- und Sulfhydryl-Gruppen der Dehydrasen zustande, wofür er den Ausdruck Aredoxie vorschlägt. Dies bewirkt in etwa vergleichbar einer respiratorischen Hypoxie, eine Aktivierung der Erythropoese und Hämoglobinbildung. "Der induktive Schluß von H e i l m e y e r sowie von W e i ß b e c k e r" wie S i m o n ausführt, "vom Antagonismus einiger Redoxsubstanzen gegen den vegetativen Kobalteffekt auf eine partielle Aredoxie als Ursache der erythroplastischen Kobaltwirkung war schon im Zeitpunkt seiner Formulierung durch die sorgfältigen Experimente von W a r r e n und Mitarbeiter widerlegt."

W a r r e n und Mitarbeiter (1944) hatten nämlich geltend gemacht, daß keine Beeinflussung der Atmung des Knochenmarkes und der Retikulozyten durch Kobaltkonzentrationen von 10^{-4} - 10^{-2} ~~er~~erfolgen kann.

Zu den gleichen Ergebnissen kommen auch L a f o r e t und T h o m a s (1956). Sie legten dar, daß der Kobaltspiegel bei einer Kobalt-Polycythämie bei ca 10^{-5}

oder weniger liegt und daher eine Stimulierung im Bereich von 10^{-5} bis 10^{-9} erfolgen müßte. Mit Kobaltkonzentrationen von 10^{-2} bis 10^{-8} m läßt sich kein derartiger Effekt erreichen.

L o p e z und M i l l e r (1964) berichten von Versuchen an Albinoratten mit experimentell erzeugter Polycythämie nach Zufuhr von 0,1 % Kobaltnitratlösung an Stelle von Trinkwasser, worauf sich eine deutliche Vermehrung der Erythrozyten und der Hämatokritwerte ergab.

M a r q u e z - I s a s i (1960) vermerkt, daß anderen Autoren zufolge die Anregung der Erythropoese über eine Aktivierung der Erythropoietinbildung in der Niere erfolge. Der Einfluß des Kobalts, des Schaf-Erythropoietins und verschiedener Hormone auf die Erythropoese im Knochenmark von isolierten mit Nährlösung durchströmten Hinterbeinen von Hunden wurde von F i s c h e r und Mitarbeiter (1964) untersucht. Das Knochenmark wurde 4-6 Stunden lang mit Spender-Hundeblut allein und mit Blut, enthaltend Schaf-Erythropoietin, Kobalt, Wachstumshormone, Hydrocortison, 3,5,3 Trijodthyronin oder Testosteron durchströmt. Es wurde eine signifikante Vermehrung der kernhaltigen erythroiden Zellen im Knochenmark des Oberschenkels festgestellt, der mit Blut, das Schaf-Erythropoietin und Kobalt enthielt, durchströmt war. Im Knochenmark der Beine, wo dem Perfusionsystem Wachstumshormone zugefügt waren, zeigte sich dagegen nur eine geringe Vermehrung der kernhaltigen erythroiden Zellen. Es kann aus diesen

Experimenten geschlossen werden, daß Erythropoietin, Kobalt und Wachstumshormone fähig sind, direkt die erythroide Hyperplasie im Knochenmark zu stimulieren.

Das Zusammenwirken von Kobalt und Testosteron auf die Erythropoese wurde von J a n d a und Mitarbeiter (1965) untersucht. Es stellte sich heraus, daß die Kombination dieser Substanzen bei polycythämischen Mäusen die Erythropoese verstärkt und im Plasma von normalen Mäusen eine Zunahme des Erythropoietinspiegels verursacht. Wenn diese beiden Substanzen zusammen verabreicht werden ist die Reaktion des Erythropoietins bei den polycythämischen Tieren und auch der Erythropoietinwert bei den Normaltieren wesentlich größer als das Gesamtergebnis, das durch jede Substanz einzeln hervorgerufen würde.

G o l d w a s s e r und Mitarbeiter (1957) stellt ebenfalls heraus, daß Kobalt durch vermehrte Erythropoietin-Bildung die Erythropoese steigert. Eine auffällige Vermehrung dieses Hormons in Plasma und Harn tritt ebenfalls nach Aderlaß auf und ist gekennzeichnet durch einen starken erythropoetischen Effekt sowohl auf Knochenmarksgewebekulturen in vitro als auch in Tierversuchen. Als Bildungsstätte dieses Hormons dürften die Nieren in Frage kommen. Der genaue Wirkungsmechanismus ist noch ungeklärt.

J a c o b s e n und Mitarbeiter (1950) konnten nachweisen, daß dieser erythropoetische Stoff in der Niere gebildet wird oder zumindest in enger Beziehung zur Niere steht, und zwar dadurch, daß sie doppelseitig

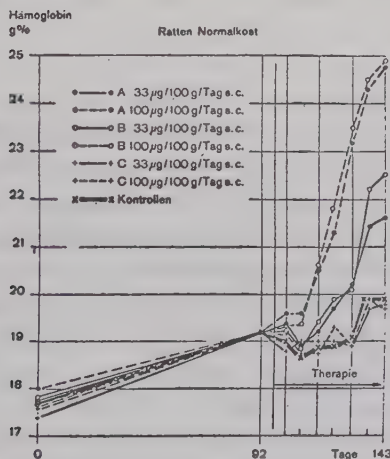
nephrektomierten Ratten Kobalt injizierten. Es wurde daraufhin eine viermal höhere erythropoetische Aktivität des Plasmas bei den Kontrolltieren 10-12 Stunden nach der Injektion beobachtet, während bei den nephrektomierten Ratten ein Effekt ausblieb.

Nach R o t h l i n und Mitarbeitern (1956) ist die Meinung über den Wert der bisher verwendeten Kobaltverbindungen, insbesondere des Kobaltchlorids hinsichtlich therapeutischer Erfolge geteilt. Der Autor führt D a m e s h e k, den Initiator einer Rundfrage unter einer Anzahl von USA-Hämatologen an: "It seems wellnigh unanimous from the above comments that cobalt has little if any value in the clinical management of anemia ... Because of the almost complete unanimity of the panel in this regard and because of possible toxicity of cobalt in some patients, it seems unwise to recommend either cobalt alone or with iron to the medical profession, although of course one might continue its use as an experimental material under certain circumstances."

Inzwischen werden in der Kobalttherapie weitgehend organische Kobaltpräparate verwendet. R o t h l i n und Mitarbeiter stellten die Forderung auf, daß bei Einführung von Kobaltpräparaten in die Therapie durch vorangegangene Tierversuche geprüft werden muß, ob das Medikament erythropoetisch wirksam ist oder nicht. Dies gilt besonders für Kombinationspräparate. Die folgende Darstellung zeigt eine solche Wirksamkeitsprüfung an einer gesunden, mit Normalkost gefütterten Ratte. Die Präparate A und B waren gleich stark und

dosisabhängig wirksam; das Präparat C, eine äthylen-diamintetraessigsauere Kobaltverbindung, war völlig unwirksam.

Abb: 2 Wirkung von 3 verschiedenen Kobaltpräparaten (A, B, C) auf das Hämoglobin. Präparat A und B sind gleichartig wirksam, Präparat C ist unwirksam.



K i e n e l (1961) untersuchte eine Kobalt-Eisen-Kombination in der beide Metalle in rein zweiwertiger Form enthalten und koordinativ an eine Aminosäure gebunden sind. Die Versuche wurden an 36 gesunden, 1-jährigen Meerschweinchen durchgeführt nach Einteilung in drei Behandlungsgruppen.

Die 1. Gruppe erhielt 0,4 ml Co-Fe/kg Körpergewicht i.m., das sind 1 mg Co^{++} und 1 mg Fe^{++} /kg.

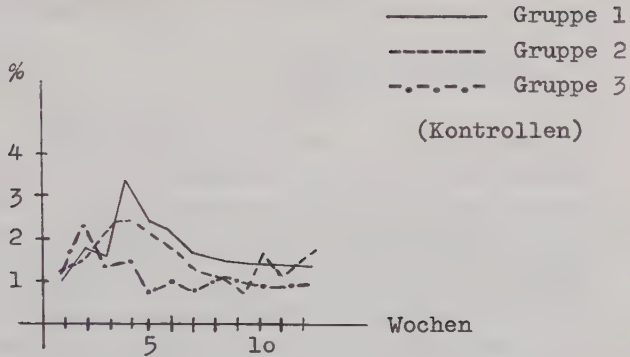
Die 2. Gruppe erhielt 0,2 ml einer verdünnten Co-Fe-Lösung i.m. Die Verdünnung erfolgte mit Aqua dest. im Verhältnis 1 : 5, sodaß 0,1 mg Co^{++} und 0,1 mg Fe^{++} /kg verabreicht wurden.

Die 3. Gruppe bekam als Kontrollgruppe 0,4 ml 0,9 %ige NaCl-Lösung pro kg Körpergewicht i.m.

Die sorgfältige Überprüfung des Allgemeinzustandes wies eine steigende Tendenz der Körpergewichte bei allen drei Gruppen auf. Dabei stellte sich heraus, daß die mit Kobalt-Eisen behandelten Tiere eine stärkere Gewichtszunahme hatten als die Kontrolltiere. Der beste Einfluß auf die Gewichtszunahme war bei der niederen Dosis in Gruppe 2 festzustellen. Im Differentialblutbild der weißen Blutkörperchen bestand ein merklicher Unterschied. In den 12 Behandlungswochen war der Verlauf der Erythrozytengruppenwerte bei 1 und 3 ähnlich, während die 2. Gruppe den in der 6. Woche erzielten hohen Wert von 6,00 Mill./mm³ mehr oder weniger konstant hielt.

In den Gruppen 1 und 2 nimmt das Hämoglobin leicht zu, dagegen fiel es in der Kontrollgruppe leicht ab. Ein deutlicher Unterschied zeigte sich in den Retikulozytenwerten der mit Kobalt-Eisen behandelten Gruppen und der Kontrollgruppe, wie Abb. 3 zeigt:

Abb. 3 Retikulozytenwerte



Bei der Sektion waren makroskopisch keine pathologischen Veränderungen an den Organen der Bauch- und Brusthöhle sowie der Schilddrüse erkennbar. Auch die histologische Auswertung zeigte nach Verabreichung von Kobalt-Eisen keine pathologisch-toxischen Veränderungen an Schilddrüse, Milz, Niere und Leber. Der erythropoetische Effekt von Kobalt-Eisen resultierte in der Zunahme der Erythroblasten im Knochenmark und der Retikulozytenkrise; eine Knochenmarksdepression war auch nach 12 Behandlungswochen nicht nachweisbar. Tierexperimentell konnte nun auch im Vergleich zu den Kontrolltieren der Beweis der Gewichtszunahme und Appetitsteigerung durch ein Kombinationspräparat aus Kobalt-Eisen (Ferro-Kobalt-Montavit) erbracht werden; desgleichen, daß eine kumulative Anreicherung in den Versuchen nicht auftrat.

3. Ergebnisse bei experimentell erzeugten Anämien

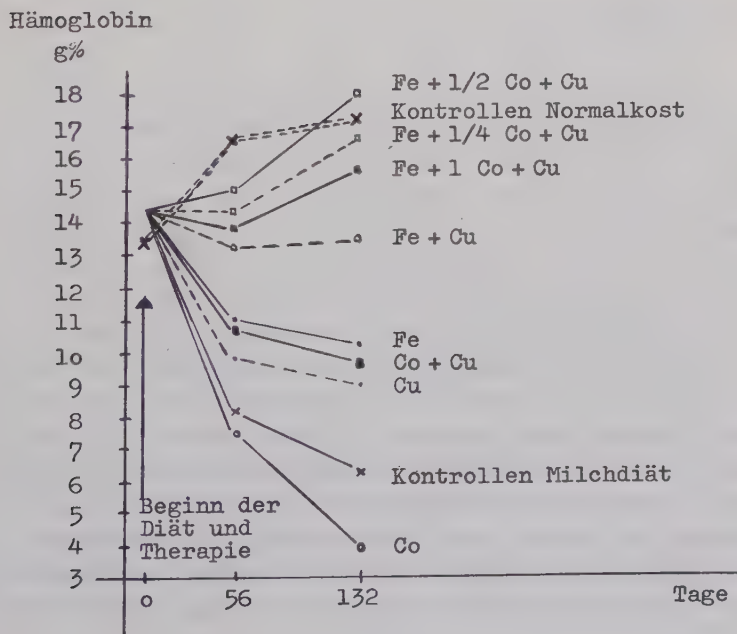
a) Eisenmangelanämien

In seiner Arbeit über die tierexperimentellen Grundlagen der therapeutischen Anwendung von Kobalt, Kupfer und Eisen bei bestimmten Anämien beschäftigen sich Rothlin und Mitarbeiter (1956) mit der Verträglichkeit, der Applikationsart und der Wirkung von Kupfer und Eisenkombinationen. Sie untersuchten ferner die Kobaltwirkung bei der alimentären Eisenmangelanämie und bei der Infektanämie einer experimentell erzeugten Tuberkulose. Fügt man Kobalt der Normalkost von Ratten zu, so führt dies zu einem Hämoglobinanstieg, der sich direkt proportional zur vorher angeführten Dosierung der Abbildung 2 verhält. Dagegen zeigen Eisen und Kupfer keinen Effekt. Bei experimenteller Anämie ist es möglich, den Effekt der einzelnen Faktoren und ihren Antagonismus durch Zufuhr von Kobalt, Kupfer und Eisen allein oder kombiniert klarzustellen. Eisen allein bietet bei reiner Milchdiät keinen Schutz gegen das Absterben, während jedoch Kupfer oder Kobalt für sich allein gegeben, die Vitalität der Tiere merklich erhöht. Die vitalisierende Kobaltwirkung zeigt sich in der Normalisierung der Leukozytenzahl, die bei reiner Milchdiät oder Eisenbehandlung abfällt. In Ermangelung von Eisen und Kupfer dauert die Anämie jedoch an, weil sich der Reiz nicht auf die Hämoglobinwirkung erstrecken kann. Das Zusammenspiel aller drei Metalle führt

bei oraler Zufuhr bei der alimentären Eisenmangelanämie der weißen Ratte zu einem optimalen Erfolg. Die Wirkungsweise von Kupfer, Kobalt und Eisen auf die Hämoglobinkurve von Ratten mit Milchdiät ist in Abbildung 4 graphisch dargestellt:

Abb: 4 Hämoglobinkurven von Ratten (♂) bei Milchdiät. Die Dosierung bestand in $67,5 \mu\text{g Fe}$; $6,75 \mu\text{g Cu}$ und $100 \mu\text{g Co}$ pro 100 g/Tag peroral.

$1/2 \text{ Co} = 50 \mu\text{g}$, $1/4 \text{ Co} = 25 \mu\text{g}/100 \text{ g KG}$.



Interessanterweise führt die Dosis von 25 μ g Kobalt/100 g Körpergewicht bei der beschriebenen Eisenmangelanämie zur gleichen Wirkung wie die Zufuhr von 50 und 100 μ g/100 g Körpergewicht.

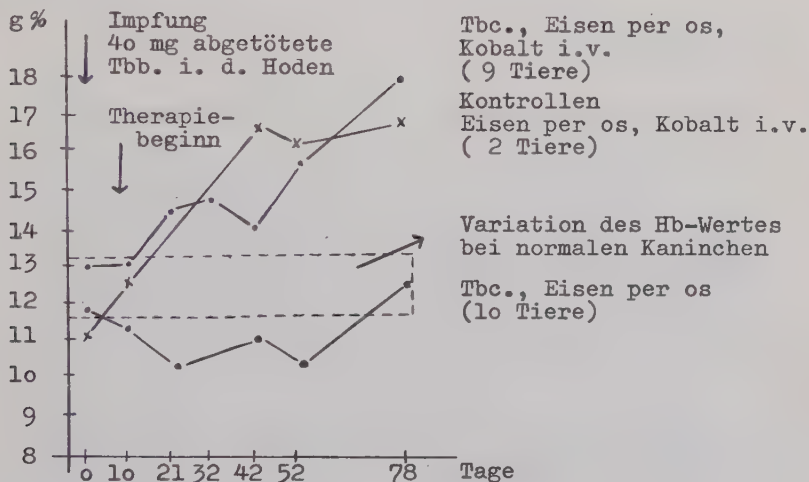
Von U n d r i t z (1961) wurde in einer Arbeit über experimentelle Eisenstoffwechseluntersuchung die oben erwähnten Angaben bestätigt. M a s c h e r p a und Mitarbeiter (1963), die ebenfalls Versuche an Ratten mit experimentell ausgelöster hypochromer Anämie durchführten, kamen zu den gleichen Ergebnissen.

b) Infektanämie

Weiterhin prüften R o t h l i n und Mitarbeiter (1956) die Wirkung von Eisen, Kupfer und Kobalt bei einer experimentell infektiös-allergischen Anämie an Kaninchen und Ratten. Die bei Tuberkulose auftretende Begleit-anämie wurde als Beispiel einer Infektanämie herausgestellt. Die Tuberkulose wurde durch Injektion von je 20 mg abgetöteter boviner Tuberkelbazillen in einem Hoden an 19 Kaninchen erzeugt. Allen Tieren wurde ab Injektionstag Eisen per os verabreicht, dazu erhielten 9 Tiere Kobalt intravenös injiziert. Aus der folgenden Abbildung 5 ist erkenntlich, daß trotz Eisen eine Anämie bei den geprüften Tieren aufkam. Zusätzliche Zufuhr von Kobalt verhinderte die Anämie vollständig und bewirkte in hohen Dosen und bei intravenöser Applikation übernormale Hämoglobinwerte:

Abb: 5 Hämoglobinkurven bei experimenteller Tuberkulose von Kaninchen mit abgetöteten Bazillen

Hämoglobin



Analoge Versuche bei Ratten bestätigen die vorhergehenden Befunde und aus diesen Impfversuchen läßt sich schließen, daß Kupfer und Eisen für sich allein bei der Infektanämie ohne Wirkung sind; Kobalt aber normalisiert die Hämoglobinbildung. Gleiche experimentelle Feststellungen trafen auch W i n t r o b e und Mitarbeiter (1952), und auch U n d r i t z (1961) bestätigt dies. U n d r i t z berichtet über experi-

mentelle durch Phenylhydrazin erzeugte hämolytische Anämien, wobei Kobalt zwar vollständig wirkungslos gegen die Erythrozytenzerstörung bleibt, jedoch eine deutlich schnellere Erhöhung der Hämoglobinwerte verursacht.

c) Tumoranämie

Beim experimentellen malignen Tumor, dargestellt am Uterusepitheliom von G u é r i n , ist es möglich, die Anämisierung mit Kobalt aufzuhalten, solange die Metastasen nicht fortschreiten und keine Tumorulzeration erfolgt. Ein direkter Einfluß durch Kobalt auf den Tumor scheint nicht zu bestehen, ebenso wenig wie auf die Mortalität (U n d r i t z 1961).

4. Gefäßerweiternde Wirkung von Kobalt

Von D a l h a m und L i n d g r e n (1963) wurde eine deutlich gefäßerweiternde Wirkung des Kobalts in Versuchen an der Katze nachgewiesen. Nach intravenöser Zufuhr von 0,3 mg Co/kg ergab sich eine Senkung des arteriellen Blutdrucks und eine signifikante Steigerung der Strömungsgeschwindigkeit des venösen Blutes. Die Ergebnisse wurden durch Aufzeichnung des arteriellen Blutdruckes sowie der Strömungsgeschwindigkeit des venösen Blutes am Hinterbein einer Katze untersucht.

5. Potenzierende Wirkung von Kobalt bezüglich einiger Antibiotika

S i m o n (1962) führt unter den positiven Kobalt-effekten den Synergismus zu Penicillin und anderen Antibiotika an; ebenso stellt er auch die deutliche bakteriostatische Aktivität gegen gramnegative Bakterien und Tuberkelbazillen heraus.

Die Wirkung von Kobalt auf antibakterielle Wirksamkeit verschiedener Antibiotika untersuchten N a r a n j o und de M o r e n o (1960) in Testreihen bei weißen Mäusen. Die potenzierende Wirkung des Kobalts wurde bei allen vier geprüften Antibiotika (Penicillin, Oxytetracycline, Tetracycline-Oleandomycin und Colistin) und bei allen vier geprüften Bakterienarten (M. pyogenes var. aureus, Str. pyogenes, E. coli und Klebsiella sp.) nachgewiesen. Bei den grampositiven Bakterien war die Wirkungssteigerung der Antibiotika durch Kobalt quantitativ größer als wie bei den gramnegativen. Von den geprüften Antibiotika zeigte Penicillin die größte Zunahme der antibakteriellen Aktivität (2,33 zu 2,07 mal) und Colistin die geringste (1,78 zu 0,42 mal).

6. Positive Wirkung von Kobalt auf den Antitoxintiter bei Gasbrand

Erkenntnisse über die Wirkung von Kobalt auf den Antitoxintiter, der durch Gegengift während der Impfung gegen Gasbrand auftritt, erbrachte die Arbeit von K a t i c und Mitarbeiter (1964). Zunächst wurden Untersuchungen mit weißen Mäusen durchgeführt, denen täglich peroral 0,00035 µg Kobaltsulfat gegeben wurde. Sie erwiesen, daß die Mäuse einen gewissen Widerstand gegen die Injektionen der toxischen Stoffe von W. perfringens, Cl. oedematiens und Cl. septicum entwickelten. Zusätzlich wurde durch hämatologische Untersuchungen der Versuchs- und Kontrollmäuse (die kein Kobaltsulfat erhielten) festgestellt, daß die ersteren einen Anstieg der Erythrozyten und Leukozyten verzeichneten.

Diese Beobachtungen waren die unmittelbare Ursache für die Untersuchungen über die Wirkung von Kobaltsulfat auf die Solidität der Immunität während der Impfung mit Tetraimpfstoff gegen Gasbrand W. perfringens, Cl. oedematiens und Cl. septicum. Dieses Experiment wurde an Schafen durchgeführt, die 21 Tage ehe sie für das Experiment verwendet wurden, und während des Experiments 0,05 µg Kobaltsulfat je 1 kg Körpergewicht erhielten. Durch Titrierung der Antitoxine und durch immunoelektrophoretische Untersuchungen, die 21 Tage nach Verabreichung der 2. Injektion des Impfstoffes durchgeführt wurden, stellte man fest, daß die Versuchsschafe,

die Kobaltsulfat erhalten hatten, einen 1.7 - 2 mal größeren Titer an Antitoxinen aufwiesen als die Schafe der Kontrollgruppe, die kein Kobaltsulfat erhalten hatten. Bei immunoelektrophoretischen Untersuchungen wurden ähnliche Ergebnisse erzielt.

7. Kobalt als Antidot bei Vergiftungen

a) Blausäurevergiftung

Vergiftungen mit Blausäure sind sehr gefürchtet, unter anderem auch in bestimmten Industriezweigen wie Metallurgie und Kunststoffproduktion. Die Vergiftung besteht im wesentlichen in der Einwirkung der Blausäure auf das Fe^{III} im Warburgschen Atmungsferment, was aufgrund der Hemmung desselben zu einer inneren Erstickung durch Aufhebung der Zellatmung führt. Schon 1894 wurde die entgiftende Wirkung von Kobalt bei der Behandlung der Blausäurevergiftung von **A n t a l** erkannt, der besonders die Anwendung von Kobaltnitrat empfahl, das die Blausäure in ungiftiges Kobaltcyanid oder Kobaltcyankalium überführen sollte.

Von **P a u l e t** (1958) wurde die Gegengiftwirkung organischer Kobaltverbindungen (Kobaltglukonat und Co_2 EDTA) bei Blausäurevergiftung in Tierversuchen geprüft. Die Untersuchungen wur-

den an mit Chloralose anästhesierten Hund unternommen. Bei Kobaltglukonat genügt die Injektion von 1,5 mg/kg dieser Verbindung zur Rettung des Versuchstieres, wenn es im primären Apnoestadium verabreicht wurde, und von 2,5 mg/kg zur Wiederbeatmung im Präterminalstadium. Vorteilhafter scheint jedoch nach den Untersuchungen P a u l e t's die Anwendung von EDTA Co₂ bei der Behandlung der Blausäurevergiftung zu sein, da nach der Injektion dieser Verbindung im Organismus neben dem Monokobaltchelate zweiwertiges, ionisiertes Kobalt nach folgender Gleichung entsteht:



Das zweiwertige Kobaltion bildet sogleich Cyanid und dies erklärt die sofortige Heilwirkung. Im allgemeinen bildet das Anion EDTA Co⁻⁻ Cyanid wesentlich langsamer. Der große Vorteil der letzteren Reaktion liegt jedoch darin, daß die gebildete Cyanidverbindung nicht metabolisiert wird, sondern in dieser Form im Urin ausgeschieden wird. Unter dem Schutz von EDTA Co₂ war es P a u l e t möglich, einem Hund mehrere Stunden hindurch Blausäure zu injizieren ohne Vergiftungserscheinungen zu beobachten, wobei mehr als 40 DL₁₀₀ der Blausäure neutralisiert wurden.

Nach M e r c k e r und B a s t i a n (1959) erwiesen sich EDTA Co₂ und Kobalt-Histidin in den von ihnen durchgeführten Tierversuchen als wirksam bei der Behandlung der Cyanidvergiftung.

B a r t e l h e i m e r und Mitarbeiter (1962) schreiben dem Kobalt eine besonders große Fähigkeit zu, mit der Blausäure eine Komplexverbindung einzugehen, worauf die Wirkung des Kobalts als Antidot beruhe. In Tierversuchen wurde von den Autoren nachgewiesen, daß bei dieser Reaktion praktisch ungiftige Kobaltcyanidkomplexe entstehen, die wiederum mit dem Urin schnell ausgeschieden werden können. Die positive Wirkungsweise des Kobalts wird von B a r t e l h e i m e r und Mitarbeitern damit erklärt, daß das Kobalt ohne Zwischenreaktionen schnell das CN^- im Blut an sich reißen könne, ohne erst in die Zellen eindringen zu müssen, wodurch das nur leicht reversibel an das Atmungsferment in den Zellen gebundene CN^- sofort in das CN^- -freigewordene Blut hinausdiffundieren kann.

L e n d l e (1964) mißt ebenfalls auf Grund seiner Beobachtungen an Meerschweinchen dem Kobalt eine gute Antidotleistung bei der Blausäurevergiftung bei. Die Anwendung der Kobaltchelate $EDTA Co_2$ und Kobalt-Histidin war selbst noch in den letzten Vergiftungsstadien erfolgreich.

b) Alkylphosphatvergiftung

Von M i l o s e v i c und T e r z i c (1962) wurde ein therapeutischer Effekt von $EDTA Co_2$ auch bei Alkylphosphatvergiftungen wie z.B. Tabun auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen in Betracht gezogen.

c) Kohlenmonoxydvergiftung

P a u l e t (1963) untersuchte die Möglichkeit einer antidotischen Wirkung von Kobalt bei der Kohlenmonoxydvergiftung. Tierexperimente ergaben, daß die peritoneale Gabe von EDTA Co₂ wenige Sekunden vor der Exposition der Tiere in eine Atmosphäre, die eine minimale letale Kohlenmonoxydkonzentration enthielt, zu einer nicht unerheblichen Überlebenschance verhalf. Die Gegengiftwirkung des EDTA Co₂ war besonders bei der Maus nachweisbar, wo 80 % der so behandelten Tiere eine Vergiftung durch reines CO und 69 % eine durch Stadtgas hervorgerufene Vergiftung überlebten. Bei Ratten und Meerschweinchen allerdings war die positive Wirkung des EDTA Co₂ weniger auffallend. Jedoch ergab sich für den mit EDTA Co₂ behandelten Teil der Tiere immer noch eine höhere Überlebensrate als für den nicht behandelten. Die EDTA Co₂-Gabe bei mit Kohlenmonoxyd vergifteten, mit Chloralose anästhesierten Hunden in der Phase der letzten sekundären Apnoe bewirkte das Überleben von 8 der 12 Tiere, also von 75 %. Nach Meinung des Autors besteht die entgiftende Wirkung des Kobalts darin, daß dieses Metall bezüglich der Bindung von Kohlenmonoxyd in Wettstreit mit dem Eisen tritt.

d) Stickstofflostvergiftung

Die antistickstofflost-Wirkung des Cyanocobalamins, Hydroxocobalamins und des EDTA Co₂ an der Ratte wurde von B o i s s e a u und P a u l e t (1964)

untersucht. Nach den Versuchsergebnissen üben Cyanocobalamin und Hydroxocobalamin einen sicheren Schutz auf die Blutbildungsstätten im Knochenmark gegen eine Vergiftung durch Stickstofflost aus, während EDTA Co₂ dagegen nur eine sehr geringe Wirksamkeit besitzt. Die Anwendung des Hydroxocobalamins zur Bekämpfung der unerwünschten Nebenerscheinungen bei einer Stickstofflost-Kur (oder der Röntgentherapie) erscheint deshalb empfehlenswert.

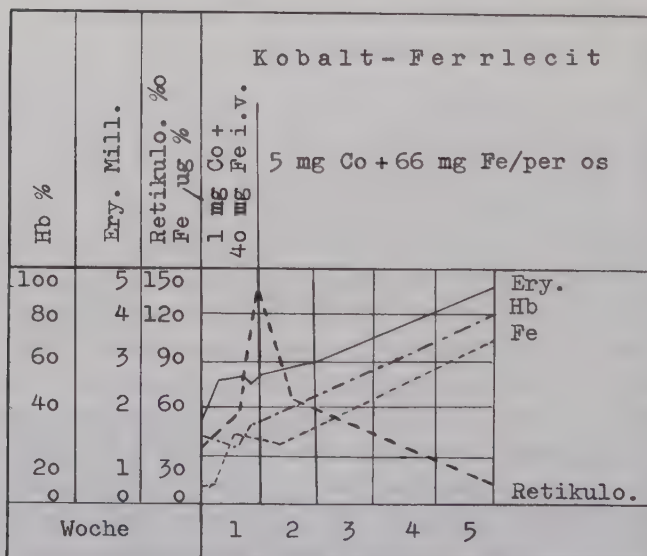
B) Therapeutische Anwendung beim Menschen

1. Wirkung von Kobalt auf die Blutbildung bei verschiedenen Erkrankungen

Wie eingangs erwähnt, ist nach W e i ß b e c k e r (1950) das Hauptindikationsgebiet der Kobalttherapie die Anämie in ihren verschiedenen Formen. Bei echten Eisenmangelanämien ist der Effekt der reinen Kobaltapplikation von der Höhe der noch verfügbaren Eisenreserven abhängig. In manchen Fällen kann es durch den erythropoetischen Effekt der Kobaltstimulation zu einer vollständigen Eisendepoterschöpfung kommen, sodaß der kombinierten Kobalt-Eisen-Behandlung der Vorzug gegeben wird. Der Übergang von anorganischen zu organischen Kobalt-Verbindungen trug zu einer wesentlichen Herabsetzung bzw. zu einem Verschwinden der Nebenwirkungen bei. Die organischen Kobaltkomplexe sind optimal verträglich, wie S i m o n

(1962) schreibt, in einer Dosierung von 5 mg Co oral und 1 mg i.v. Dies stellte er an dem Präparat "Kobalt-Ferrlecit" dar und wies auf die positive Reaktion einer eisenrefraktären Anämie nach intravenöser und peroraler Gabe dieses Präparates hin. Die Behandlungserfolge, die von S i m o n mit "Kobalt-Ferrlecit" erzielt wurden, sind in der Abbildung 6 graphisch dargestellt.

Abb: 6 Reaktion einer eisenrefraktären Anämie auf "Kobalt-Ferrlecit" i.v. und per os.



Wie aus der Abbildung ersichtlich ergibt sich unter der Behandlung mit "Kobalt-Ferrlecit" ein schnelles Ansprechen der Hämoglobinwerte; die Retikulozytenkrise setzt am 7. Behandlungstag ein. Das Serumeisen erfährt zunächst durch Deblockierung des RES einen steilen Anstieg, anschließend kommt es jedoch zu einem Abfall, da der Verbrauch durch die einsetzende Retikulozytenkrise die Zufuhr überwiegt.

Diese von E i k e r m a n n gefundene organische Komplexverbindung in Form von Co-Na-Glukonat stellt dadurch, daß hier Kobalt als Anion vorkommt, eine gut verträgliche Kobaltverbindung dar, wie M a r - q u i n e z - I s a s i (1960) ausführt. Auch die Gefahr einer Hämosiderose ist dabei ausgeschlossen, da sich der Therapieerfolg schon nach Abgabe des Kombinationspräparates, das etwa 2 bis 3 g Eisen enthält, über 2 bis 3 Wochen verteilt, einstellt.

a) Latente Anämie bei Kobaltmangel

Eine latente Anämie bei Kindern im Zusammenhang mit Ernährungsmangel an Kobalt und Kupfer wurde von K o l o m i t s e v a (1961) festgestellt. Bestimmt wurde die Qualität des Kobalt- und Kupfersalzes in 40 Nahrungsrationen zu verschiedenen Jahreszeiten sowie deren Einfluß auf die Zusammensetzung des peripheren Blutes von 198 Internatsschülern im Alter von 7 bis 14 Jahren. Die gleichmäßig in vier Gruppen aufgeteilten Kinder mit relativ übereinstimmenden Hämoglobin- und Erythrozytenwerten erhielten

täglich 60 Tage lang zusätzlich zur üblichen Ration Süßspeisen, denen folgendes beigelegt war:

1. Gruppe: 0,5 mg Kobaltchlorid
2. Gruppe: 1 mg Kupfersulfat
3. Gruppe: Kobalt- und Kupfersalz der gleichen Dosis, die
4. Gruppe: diente als Kontrollgruppe.

Der therapeutische Einfluß auf die Blutbildung wurde vor und nach Verabreichung von Kobalt und Kupfer im peripheren Blutbild überprüft. Als wesentliche Veränderung ergab sich bei den ersten drei Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe folgendes: Bei den Kindern der 1. Gruppe erhöhte sich das Hämoglobinniveau auf 1,66 g% und die Zahl der Erythrozyten um 11,2 % (in vereinzeltten Fällen lagen die Werte noch höher). In der 2. Gruppe steigerte sich die Menge des Hämoglobins um 2,3 g%, während die Erythrozyten um insgesamt 3 % zunahmen. In der 3. Gruppe wurde ein gleichzeitiges Anwachsen der Hämoglobinmenge um 2,3 g% und der Anzahl von Erythrozyten um 11,1 % beobachtet. In der Kontrollgruppe stellte sich keinerlei Veränderung in der Zusammensetzung des peripheren Blutes ein, wenn man von einer unbedeutenden Verringerung des Hämoglobinniveaus um 0,53 g% absieht. Die Menge an Retikulozyten vergrößerte sich in den ersten 3 Gruppen um 0,15 bei 0,5 %, während sie in der Kontrollgruppe niedrig blieb. Die leukozytäre Formel des Blutes bei den Kindern der ersten 3 Gruppen normalisierte sich hauptsächlich auf Kosten eines Anstiegs der Menge von neutrophilen Leukozyten (8 bis

53 %) und der Monozyten (um 20 bis 33 %). Die Veränderung der Menge der Eosinophilen war unterschiedlich. Eine Verringerung der Lymphozytenmenge wurde in allen 4 Gruppen beobachtet, insbesondere bei den ersten drei. Durch diese Beobachtungen konnte der Einfluß von Kobalt- und Kupfersalzen, besonders bei der kombinierten Verabreichung von Kupfer und Kobalt, auf die Blutbildung bestätigt werden. Das Vorliegen einer Ernährungsanämie bei Kindern wurde erwiesen.

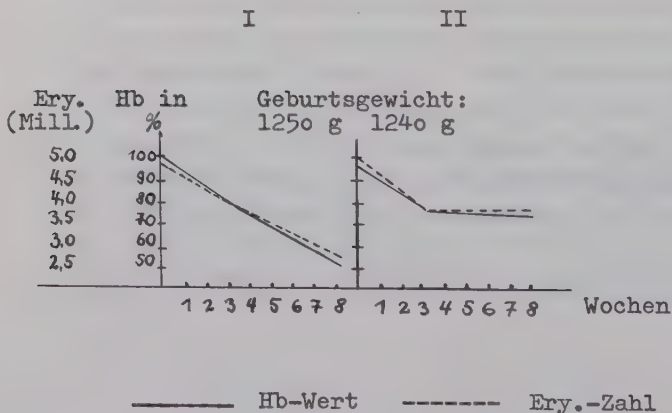
b) Prophylaxe der Frühgeborenenanämie

Die Frage der Prophylaxe bei Frühgeborenenanämie mit "Kobalt-Ferrlecit"-Tropfen wurde von C r e u t z und S t e i n h o f f (1958) an 50 Frühgeborenen im Vergleich zu 50 unbehandelten geprüft. Die Eisenreserven sind ja bekanntlich umso geringer, je früher das Kind geboren wird, da erst in den letzten Schwangerschaftswochen die Eisendepots angelegt werden. Die Ernährung der Kinder war in beiden Gruppen gleich. Ab 3. Lebenswoche erhielten sie "Kobalt-Ferrlecit"-Tropfen in einer Dosierung von 3 x 5 Tropfen, was einem Gehalt an Kobalt von 3,3 mg und Eisen von 33 mg entspricht und damit dem Verhältnis von Kobalt zu Eisen wie 1 : 10. Niemals fand sich bei den behandelten Kindern ein Hämoglobinwert unter 63 % und eine Erythrozytenzahl unter 3,3 Mill., während bei 29 unbehandelten Kindern der Hämoglobinwert unter 50 % und die Erythrozyten-Zahl unter 3 Mill. absank.

Gute Ergebnisse wurden bei den kleinsten und unreifsten Frühgeborenen erzielt. Je 10 Kinder mit dem niedrigsten Geburtsgewicht wurden aus beiden Gruppen ausgewählt. Bei allen 10 unbehandelten Kindern trat eine schwere Frühgeborenenanämie auf mit einem durchschnittlichen Absinken des Hämoglobingehaltes auf 52 % und 2,7 Mill. Erythrozyten. Keine schwere Frühgeborenenanämien wurden bei den 10 Kindern, die ab 3. Woche "Kobalt-Ferrlecit"-Tropfen erhielten, beobachtet.

Durchschnittlich lag in der 8. Lebenswoche der Hämoglobinwert hier bei 74 % und die Erythrozytenzahl bei 3,6 Mill. Die Ergebnisse der Durchschnittswerte für Geburtsgewicht, Hämoglobingehalt und Erythrozytenzahl bei den 10 Frühgeburten sind aus folgender Abbildung ersichtlich.

Abb: 7 Durchschnittswerte für Geburtsgewicht, Hämoglobingehalt und Erythrozytenzahl bei jeweils 10 Frühgeburten.
Kurve I ohne, Kurve II mit "Kobalt-Ferrlecit"-Tropfen behandelte Kinder.

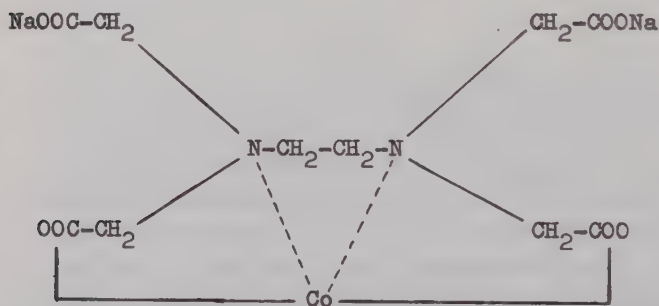


c) Essentielle, hypochrome Anämien

Eine ähnliche komplexe Kobalt-Eisen-Kombination von 2 mg Kobalt und 40 mg Eisen in einer 3,2 ml Ampulle wurde im Hinblick auf ihre Verträglichkeit von G o l d e c k und R e m y (1953) untersucht und in der Wirkung als zufriedenstellend beurteilt. T h e d e r i n g (1953) bestätigt ebenfalls die ausgezeichnete hämatopoetische Wirkung. Er verabreichte es einer Gruppe von 7 Kranken, wobei es sich um sogenannte essentielle hypochrome Anämien, eine chronische Blutungsanämie und eine Osler'sche Erkrankung handelte.

Nach dem Ausgangswert des Hämoglobins wurde die Dosierung der Präparate vorgenommen. Der sich rasch bessernde Gesamtzustand zeigte sich bereits zwischen dem 2. und 4. Tag nach der Injektion durch ein merkliches Nachlassen der subjektiven Beschwerden, gefolgt von einer objektiven Besserung wie einer Steigerung der Hautdurchblutung, Rötung von Wange und Schleimhäuten und teilweisem Verschwinden der bräunlich schmutzigen Pigmentierung von einigen Kranken. Unter der Injektionsbehandlung stieg das Serumeisen, das zwischen 15 und 49 $\mu\text{g}\%$ lag, langsam aber stetig an und erreichte Werte zwischen 66 und 119 $\mu\text{g}\%$ nach Abschluß der Injektionsbehandlung. Nach ausschließ-lich niedrigen Ausgangswerten hatten die Retikulozyten ihren Gipfel zwischen dem 7. und 9. Tag und der mittlere Retikulozytenanstieg lag mit 61 % erheblich über den Durchschnittswerten bei reiner Kobaltbehandlung und höher als bei intravenöser Eisen-

behandlung. Gelegentlich waren Retikulozytenkrisen mit Werten zwischen 90 und 140 %o feststellbar. Der größte Hämoglobinzuwachs war bei Kranken mit den niedrigsten Ausgangswerten zu beobachten, und die Hämoglobinwerte nahmen um 1,0 % = 0,16 g % bis 2,53 % = 0,407 g % zu. Der errechnete Mittelwert der Zunahme um 1,7 % = 0,271 g % gilt als erstaunlich gut. Ebenfalls erfreuliche Werte ließen sich im Anstieg der Erythrozyten bei einem Mittelwert von 59000/cmm pro die und einem Maximalwert von 104 000/cmm pro die feststellen. Granz und Schulz (1956) berichten über die Ergebnisse von einem intravenös gegebenen Injektionspräparat mit dem Handelsnamen "Cobaltyl", einer stabilen Kobaltverbindung mit folgender Konstitutionsformel:



Das Präparat stand in Ampullen zu 2 ml mit 5 mg Kobalt zur Verfügung. Die verabreichte intravenöse Einzeldosis von 5-10 mg Co bei einer durchschnittlichen Injektionsgeschwindigkeit von 0,5-1 ml = 1,25 - 2,5 mg Co/Minuten wurden ohne Nebenwirkungen vertragen. Als Beispiel für eine echte Eisenmangelanämie wurde eine

chron. Blutungsanämie angeführt, die nach der Behandlung mit Kobalt und kleinen Eisengaben (35 mg/die) eine Retikulozytenkrise von maximal 112 % aufwies, gefolgt von einer stufenartigen Normalisierung der Erythrozytenwerte. Der erwartete Hämoglobinanstieg blieb aus wegen des eintretenden Mißverhältnisses von Knochenmarksreiz und Baumaterialzufuhr. Die Normalisierung von Hämoglobingehalt, Färbeindex und allmählichem Serumeisenanstieg wurde durch Eisenzufuhrerhöhung und Kobaltmedikationseinstellung erreicht. Die Autoren fordern daher bei klaren Eisenmangelanämien ein individuell abgestimmtes Dosierungsschema für beide Metalle.

d) Hypochrome Schwangerschaftsanämie

T h e d e r i n g berichtet auch über den Fall einer Frau, die im Mens V-VI an hypochromer Schwangerschaftsanämie mit ausgeprägtem Eisenmangel litt. Die Therapie, die in der Applikation von 2 Ampullen "Kobalt-Ferrlecit" 2 x pro Tag bestand, war erfolgreich und wurde ohne Nebenwirkungen vertragen.

e) Eisenmangelanämien

K e l' g i n b a e v (1963) berichtet in einer Arbeit vergleichend über die Therapie verschiedener Anämieformen bei 72 Patienten mit eisendefizitärer Anämie.

53 Patienten davon erfuhren eine kombinierte Therapie: Eisenpräparate, Bluttransfusionen, Kampolon und andere Mittel. Die übrigen 19 Patienten erhielten das von Azizov synthetisch hergestellte Präparat "Koamid" und zwar zusammen mit Eisenpräparaten. Von den 53 Patienten mit eisendefizitärer Anämie hielt sich nach der Therapie der Hämoglobingehalt - unbeschadet eines zufriedenstellenden Wohlbefindens der Patienten selbst - in dem Rahmen von 45 - 50 % bei 13 Patienten; bei 16 betrug er dagegen 50 - 60 %; nur bei 24 Patienten betrug der Hämoglobingehalt mehr als 60 %. Auf diese Weise wurde es nötig, die Mehrheit der an eisendefizitärer Anämie Erkrankten mittels einer kombinierten Methode zu heilen, zumal die bloße Anwendung von Eisenpräparaten bei weitem nicht immer effektiv war.

Wie schon gesagt, wurden 19 von 72 Patienten mit "Koamid" behandelt; davon 11 allein mit "Koamid", während 8 es neben den Eisenpräparaten erhielten. Die Anzahl an Koamidinjektionen betrug 12 - 45. Anfangs verwendeten die Autoren eine 0,4 - 0,5 %ige Lösung, später gingen sie zu einer 1-2 %igen über. Es wurde eine Injektion täglich verabreicht. Bei den Patienten, die nur "Koamid" verabreicht erhielten, erhöhte sich der Hämoglobingehalt um 7 - 25 %, die Menge an Erythrozyten stieg von 130 000 bis auf 400 000. Der mittlere Anstieg des Hämoglobins betrug 14 %, der an Erythrozyten 170 000. Der Färbeindex normalisierte sich bei 10 Kranken, blieb aber bei einer Patientin sehr niedrig (0,5 - 0,6).

"Koamid" mit Eisen erhielten 8 Patienten, und eine solche Therapie erwies sich als effektiver. Das An-

wachsen des Hämoglobins betrug zwischen 18 - 34 % (im Mittel 23 %). Der Färbeindex normalisierte sich bei allen Kranken (0,7 - 0,8). Es wurden beachtliche Veränderungen in der Morphologie des Blutes erreicht; ein ausgeprägter hypochromer Zustand und eine Mikrozytose wurden abgelöst durch eine nicht sehr große Anisochromie gemeinsam mit einer beachtlichen Verringerung der Mikrozytose.

Die Hämoglobinmenge betrug nach der Therapie - bei zufriedenstellendem Wohlbefinden sämtlicher Patienten - bei 4 Patienten 45 - 50 %, bei 6 Patienten 50 - 60 % und bei den übrigen 9 hatte sie sich normalisiert. Von Seiten des weißen Blutbildes konnten gesetzmäßige Veränderungen nicht festgestellt werden.

Die Ergebnisse einer Therapie der Eisenmangelanämie mittels "Koamid", insbesondere gemeinsam mit Eisenpräparaten, erwies nach den Beobachtungen von K e l' g i n b a e v (ebenso entsprechend den Angaben einer Reihe von anderen Autoren, z.B. J a r o ŝ e v s k i j ua.) die Zweckmäßigkeit einer solchen Methode.

f) Posthämorrhagische Anämien

K e l' g i n b a e v berichtet bei der Therapie von 4 an posthämorrhagischer Anämie Erkrankten über gute Heilerfolge durch "Koamid". Bei drei von ihnen entwickelte sich die Anämie als Folge einer Gebä-

mutterblutung und bei einer an Hypertonie Leidenden als Folge von Nasenblutung. Bei den an Gebärmutterblutung Erkrankten vergrößerte sich nach der Anwendung von "Koamid" das Hämoglobin um 16, 26 und 31 %, die Anzahl der Erythrozyten um 660 000, 980 000 und 1 100 000. Der Zustand der Patienten hatte sich sehr gebessert und alle drei wurden in die gynäkologische Abteilung zur operativen Therapie wegen eines Gebärmuttermyoms überwiesen. Die Patientin mit Hypertonie wies einen Hämoglobinanstieg von 9 % auf, die Anzahl der Erythrozyten stieg um 800 000. Auf Grund der eigenen Beobachtungen und der Angaben anderer Autoren, ist K e l' g i n b a e v der Meinung, daß "Koamid" gute Ergebnisse bei der Heilung sowohl eisenfazitärer als auch posthämorrhagischer Anämien bewirkt.

In einer weiteren russischen Arbeit berichten K h o d z h a e v und K o c h e r g i n a (1963) über die Therapie von Anämien mit den Präparaten "Kobalt Nr. 9" und mit "Ferramid Nr 1". Beide Präparate wurden ebenfalls von Azizov synthetisiert. Die Patienten erhielten intramuskulär je 2 ml einer 1 %igen Lösung von "Ferramid Nr. 1" (eine komplexe Verbindung von Eisen mit einem organischen Stoff, die 15,07 % Eisen enthält) in einer 0,25 % wässrigen Lösung von Ascorbinsäure und je 1 ml einer 1 %igen Lösung des Präparates "Kobalt Nr. 9", das eine komplexe Verbindung von Kobalt (17,97 %) mit p-Amino-benzoesäure darstellt. Die gleichzeitige antianämische Therapie mit beiden Präparaten wurde über 3-4 Wochen durchgeführt.

Bei allen Patienten mit posthämorrhagischer Anämie schwankte der Hämoglobingehalt vor der Therapie in den Bereichen von 28 - 58 %. Sechs dieser Kranken wiesen eine verringerte Anzahl von Erythrozyten auf. Nach der Behandlung hatten sie einen guten therapeutischen Effekt bei 5 Patienten, bei denen keine wiederholten Blutverluste eingetreten waren.

Bei 4 Patienten, bei denen keine volle Normalisierung des peripherischen Blutes wegen wiederholter Blutverluste eingetreten war, ließ sich eine Vergrößerung des Gehaltes an Gesamteisen, sowie eine Normalisierung der Konzentration an leicht abspaltbarem Eisen im Blutserum beobachten. Der Gehalt an Gesamteisen im Blut bei allen Patienten mit posthämorrhagischen Anämien war bis zur Behandlung gesenkt, die Konzentration schwankte von 31,1 - 15,8 mg% (im Mittel 24,4 mg%). Der Gehalt an leicht abspaltbarem Eisen im Blutserum war bei 4 Personen gesenkt. Nach der Behandlung vergrößerte sich der Gehalt an Gesamteisen im Blut im Mittel bis auf 29,1 mg%, der des leicht abspaltbaren Eisens dagegen im Mittel bis zu 100,4 μ g%.

Der Gehalt an Gesamteiweiß im Blut war bei den Patienten dieser Gruppe normal. Bis zur Behandlung betrug er im Mittel 7,52 g%, nach der Behandlung 7,61 g%. Bis zur Behandlung sank bei den Patienten mit posthämorrhagischen Anämien der relative Gehalt an Albuminen, während der Gehalt an Gamma- (im Mittel 26,6 %) und an Beta-Globulinen (im Mittel 17,2 %) anstieg, bei gleichzeitigem unbedeutendem Anstieg des relativen Gehaltes an Alpha-Globulinen. Bei 5 Patienten, bei denen ein Blutverlust nicht mehr eintrat, vergrößerte sich der Gehalt an Hämoglobin sowie der an Erythrozy-

ten bis zu normalen Werten; die Konzentration des leicht abspaltbaren Eisens im Blutserum wurde normal und die Relation der Eiweißfraktionen war fast vollständig wieder hergestellt.

Bei den Patienten mit wiederholten Blutungen blieben die beschriebenen Veränderungen im peripheren Blut bestehen, auch in den Eiweißfraktionen; sie waren indes weniger ausgeprägt. Bei allen Patienten dieser Gruppe wurde nach der Behandlung eine bedeutende Vergrößerung des Prozentsatzes an Retikulozyten beobachtet.

K r o l l und L e j a (1964) berichteten auch über die Behandlung von 27 Patienten mit hypochromer Anämie, die nur mit "Kobalt-Ferrlecit"-Präparaten, ohne andere hämatopoetische Mittel behandelt wurden; man erzielte zufriedenstellende, therapeutische Resultate. Es zeigte sich, daß das erwähnte Mittel für Patienten bei posthämorrhagischen Bedingungen, Magen- und Duodenalgeschwüren und bösartigen Geschwüren günstige Wirkungen haben kann. Diese günstigen Wirkungen betreffen sowohl die prä-operative Vorbereitung des Patienten als auch die Kontrolle postoperativer Anämien. Mit "Kobalt-Ferrlecit" kann bei dieser Patientengruppe dazu beigetragen werden, die Anzahl der Bluttransfusionen zu beschränken.

g) Infekt- und Tumoranämien

Gute therapeutische Erfolge ließen sich insbesondere bei den Eisenmangelanämien im Zusammenhang mit Infekten und malignen Tumoren nachweisen, auch wenn die Erfolge (insbesondere bei Tumoren auf Grund der Malignität) hinter denen der unkomplizierten Eisenmangelanämien zurückstehen. T h e d e r i n g (1953) behandelte einen Patienten mit einer doppel-seitigen, großkavernösen, offenen, produktiven cirrho-tischen Lungentuberkulose und konnte durch "Kobalt-Ferrlecit" i.v. neben der spezifischen Chemotherapie (Gesamtdosis an Fe 1140 mg und Co 57 mg) einen Reti-kulozytenanstieg auf 27 % erreichen. Als positiv ist auch der mittlere tägliche Hämoglobinanstieg von 0,52 % = 0,083 g% zu betrachten, was das hämatologi-sche Ansprechen auf das Präparat beweist.

Über positive Erfahrungen bei Infektanämien berichten auch G r a n z und S c h u l z (1956), und zwar bezüglich der Normalisierung des Blutbildes bei 13 von 18 Patienten. Die Erfolgsquote der Kombinations-therapie mit "Vitaferri cum Cobalto" übertraf mit 68,7 % diejenige bei alleiniger Kobaltapplikation mit "Cobaltyl" mit nur 40 %. Herausgestellt wird das Ansprechen der Hämatopoese trotz andauerndem Infekt mit toxischer Allgemeinlage. Die aus einer Abbildung erkennbaren gegebenen Dosen bei einer eisenrefraktären Infektanämie infolge chronischer Polyarthrits betrugen 40 mg Fe/die i.v. über 10 Tage mit einer anschließenden ebenfalls 10-tägigen kombinierten

Behandlungsdauer von 10 mg Co und 70 mg Fe/die i.v. Bei 3 von 10 Tumoranämien wie z.B. einer eisenresistenten Anämie bei Colonneoplasma und einer eisenrefraktären Anämie bei Magen-Ca war ein Hämoglobinanstieg auf mindestens 75 % erkennbar, und bei über der Hälfte eine Besserung des Blutbildes und des Allgemeinbefindens, obwohl es sich in vielen Fällen um bereits metastasierende Tumoren handelte. Andere antianämische, zuvor durchgeführte Maßnahmen waren erfolglos geblieben.

B r ü s c h k e (1961) bestätigt für mittelschwere Tumor- und Infektanämien die Wirksamkeit einer Dosierung des "Vitaferri cum Cobalto" mit 5 mg Kobalt und 35 mg Fe und die Ergebnisse von G r a n z und S c h u l z bei den Karzinom- und Infektanämien. Die Gefahr einer Schädigung sieht er weder bei der therapeutisch üblichen Dosierung von "Cobaltyl" (5-10 mg Co) noch von dem Kombinationspräparat "Vitaferri cum Cobalto".

Über eine allgemeine tonisierende Wirkung bei malignen Erkrankungen mit der kombinierten Kobalt-Eisen-therapie berichtet auch T h e d e r i n g (1953), wenn auch W a l f f und B a r t h e l unter anderem auf den alleinigen hämatologischen Effekt des Kobalts bei Tumoranämien hinweisen.

Als Modell diente T h e d e r i n g eine Patientin mit Carcinoma colli uteri, Stadium III, die neben Radium- und Röntgentherapie noch 2 Ampullen "Kobalt-

Ferrlecit" täglich über einen Zeitraum von 18 Tagen in einer Gesamtdosis von 74 mg Co und 1480 mg Fe erhielt. Im Mittel betrug der Hämoglobinanstieg täglich 0,8 % bei einer Steigerung von 56 auf 70 % und einer Retikulozytenkrise am 9. Behandlungstag mit 43 %. Übrigens wird auch in der Arbeit von Simon (1962) auf eine beobachtete Schutzwirkung des Kobalt auf das Knochenmark, bestehend in der Verhinderung der schädigenden Einwirkung von Gamma-Strahlen auf die Myelopoese, hingewiesen. A u t i o und S a i k k o n e n (1963) hatten gleichfalls bessere Resultate bei der Behandlung von Tumoranämien bei gleichzeitiger Röntgenbestrahlung mit der Kombination von Kobalt, Kupfer und Eisen als mit Eisen allein.

h) Leukopenie durch Strahlen- oder chemotherapeutische Behandlung

Über die sowohl prophylaktische als auch therapeutische Anwendung einer kobalthaltigen Substanz berichten P e r r o n e und Z a r r i l l i (1963) bei Leukopenien als Folge von Strahlen- oder chemotherapeutischer Behandlung. Das Präparat, das Kobalt in organischer Bindung enthielt, erwies sich in mehr als 50 % der leukopenischen Patienten als erfolgreich.

i) Konstitutionelle, erbliche Elliptozytose

U n d r i t z (1961) berichtet über die Behandlung einer Frau mit konstitutioneller erblicher Elliptozytose bei operiertem Mammakarzinom und eisenfraktärer Anämie. Unter dem Kombinationspräparat CCF 37 (22 mg Fe als Glukonat, 5 mg Co als Glutaminat und 0,5 mg Cu als Leucinat pro Dragee) konnte innerhalb von 4 Monaten eine Besserung des subjektiven Befindens und ein Hämoglobinanstieg von 53 auf 107 Sahli-Einheiten festgestellt werden.

k) Metaplastische Anämien

K e l' g i n b a e v (1963) berichtet über die Behandlung von 23 an metaplastischer Anämie erkrankten Patienten, wovon 7 an einer akuten Leukose, 9 an einer chronischen Myelose und 10 an einer chronischen Lymphadenose litten. Bei den Leukose-Patienten erwies sich die Behandlung mit "Koamid" als wirkungslos, bei den Patienten mit chronischer Myelose war der therapeutische Effekt nur gering ausgeprägt. Bei den Patienten mit chronischer Lymphadenose konnten dagegen interessanterweise durch die Behandlung mit Koamid die Erythrozyten- und Hämoglobinwerte sowie der Farbeindex merklich verbessert werden.

1) Red-Cell-Aplasie

Von V o y c e (1963) wurde die erfolgreiche Behandlung eines Falles der seltenen echten "Red-Cell-Aplasie" mit Kobalt berichtet. Der Patient, bei dem es sich um einen 47 Jahre alten Bergarbeiter handelte, wurde im November 1957 erstmalig versuchsweise oral mit einer Dosis von 100 mg Kobaltchlorid 2 x pro Tag behandelt, jedoch mußte nach 6 Wochen die Behandlung wegen Erbrechen und Schwindel unterbrochen werden. Trotzdem ergab sich als positive Folgeerscheinung, daß für die folgenden 6 Monate keine Bluttransfusionen nötig waren. In der Folgezeit wurden wieder Bluttransfusionen angewendet und am Ende des Jahres 1958 bekam der Patient eine deutliche Pigmentation. Eine Leberbiopsie im April 1959 zeigte eine Hämosiderose jedoch keine Leberfibrose. Im Februar 1960 wurde erneut mit einer oralen Verabreichung von 100 mg Kobaltchlorid 2 x pro Tag über 3 Wochen begonnen und nach einer Unterbrechung von 4 Wochen wurde die Behandlung im März wieder begonnen. Im April 1960 wurde er dann mit einer Pneumonie des rechten unteren Lungenlappens erneut in die Klinik eingewiesen. Eine Kobalttherapie wurde erst ab September 1960 in ähnlicher Dosierung veranlaßt. Am 22. Behandlungstag erfolgte ein maximaler Retikulozytenanstieg von 12%. Eine Untersuchung des Knochemarks 14 Tage nach Beginn der Kobalttherapie ließ eine aktive, normoblastische Erythropoese erkennen, die im scharfen Gegensatz zu früheren Untersuchungen stand. Seit Januar 1961 wurde diese Behandlung des Patienten mit 100 mg

Kobalt 2 x pro Tag für die Dauer von 1 Woche jeweils monatlich beibehalten. Weitere Bluttransfusionen waren nicht nötig. Der Patient befindet sich seitdem in gutem Zustand und klagt über keinerlei Beschwerden. Nebenwirkungen der Kobalttherapie konnten hier nicht festgestellt werden.

m) Renal bedingte Anämien

Eisenresistente Anämien bei Nephropathien, Leberschaden und rheumatischer Arthritis sind in der Literatur bekannt. Die unheilbaren Grundleiden sind hierbei die Ursache der Anämie, insbesondere bei den Nierenerkrankungen. N o r d e n s o n (1961) untersuchte an 10 von 20 der hiervon betroffenen Patienten die Wirkung von CCF 37. Die hierbei erzielten Behandlungsergebnisse sind in der folgenden Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 Patienten mit klinischen Anämien, die mit Kobalt, Kupfer und Eisen behandelt wurden

Diagnose	Verträglichkeit gut +, schlecht -	Beobachtungszeit vor der Behandlung (Jahre)	Beobachtungszeit nach der Behandlung (Monate)	Proerythrocytenreak- tion gut +, schlecht -	Serumeisenerhöhung nicht untersucht 0	Serumeisenerhöhung gut +, schlecht -	Dauer der Remission (Monate)	Bestehende Serumeisenerhöhung nicht untersucht 0	Allgemeinzustand gut +, schlecht -	Subjektive Verbesserung	Hämoglobin- vermehrung in g %	Hämoglobin- vermehrung in mg %
Gruppe I												
1. Chron. Nephritis	+	1	8	++	0	++	8	++	++	+	2,3	398
2. Chron. hypochr. Anämie	+	3	2	++	0	++	2	++	++	+	6	900
3. Chron. Nephritis	+	1	1	++	0	++	9	++	++	+	-	-
4. Chron. Nephritis	+	1	3	++	0	++	5	++	++	+	1,8	298
5. Rheumatoide Arthritis	+	5	5	++	0	++	8	++	++	+	1,5	240
6. Rheumatoide Arthritis	+	3	9	++	0	++	6	++	++	+	0,8	128
7. Cirrhosis hepatis	+	3	6	++	0	++	6	++	++	+	2,3	398
8. Chron. Nephritis	+	1	7	++	0	++	5	++	++	+	0,6	1050
9. Chron. Nephritis	+	1	10	++	0	++	6	++	++	+	2,6	410
10. Chron. Nephritis	+	8	14	++	0	++	9	++	++	+	3,6	576
Gruppe II												
11. Chron. Nephritis	+	3	4	++	0	++	6	++	++	+	2,4	384
12. Chron. Nephritis	+	2	3	++	0	++	3	++	++	+	2,2	352
13. Chron. Nephritis	+	5	6	++	0	++	1	++	++	+	0,8	128
14. Chron. Nephritis	+	6	4	++	0	++	-	++	++	+	-	-
15. Chron. Nephritis	+	1	2	++	0	++	2	++	++	+	-	-
16. Rheumatoide Arthritis	+	1	7	++	0	++	0	++	++	+	1,5	240
17. Rheumatoide Arthritis	+	4	5	++	0	++	3	++	++	+	2,7	432
Gruppe III												
18. Rheumatoide Arthritis	+	1	3	++	0	++	1	++	++	+	-	-
19. Chron. hypochr. Anämie	+	3	3	++	0	++	1	++	++	+	3,6	576
20. Chron. hypochr. Anämie	-	2	2	++	0	++	1	++	++	+	1,5	240

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die Verabreichung von CCF 37 die größten Behandlungserfolge aufweist und bei diesen unheilbaren Grundleiden eine subjektive Besserung des Befundes erreicht wird.

Die Wirkung von intramuskulär verabreichtem Kobalt wurden an 40 Patienten mit chronischer Pyelonephritis von K a s a n e n und K u l o n e n (1962) beschrieben. Der Hämoglobinspiegel betrug vor der Behandlung durchschnittlich 8,4 g %. Die Behandlung bestand in einer täglichen intramuskulären Injektion von 3 mg Kobalt bei sechsmaliger Verabreichung. Das Blutbild wurde 1 Woche und 1 Monat nach Therapiebeginn überprüft. Bei allen Patienten betrug der Anstieg des Hämoglobins im Mittel 1,3 g %, bei 9 Patienten 2 g %. Die Anzahl der Erythrozyten war um 0,45 Mill./mm³ erhöht. Die größte signifikante Erhöhung zeigten die Retikulozyten um 1,4 - 3,6 % nach einer Woche. Bemerkenswerterweise war das positive Ergebnis der Kobaltbehandlung unabhängig von der Schwere der Nierenerkrankung.

Eine Verbesserung des Blutbildes bei Patienten mit renal bedingter Anämie wird von K a s a n e n und Mitarbeiter (1963) beschrieben. 19 Patienten erhielten während der Behandlungsdauer von einem Monat oral täglich Kobaltchlorid in einer Menge, die 5 mg Kobalt pro Tag entsprach, und 11 Patienten eine Dosis, die 15 mg entsprach. Der mittlere Hämoglobinwert stieg von 7,9 auf 9,2 g % bei der kleineren und von 9,2 auf 10,7 g % bei der höheren Dosis. Die Erythrozytenzahl stieg um 0,25 Mill./mm³ bzw. 0,46 Mill./mm³ an. Die Zunahme der

Retikulozytenzahl betrug im Maximum 1,7 % eine Woche nach Beginn der Therapie. Allerdings sprach nur die Hälfte der Patienten auf diese Therapie an und die Erhöhung des Hämoglobinwertes überschritt nur in jedem 4. Fall 2 g %. Durch Knochenmarksaspirate wurden geringe Anzeichen einer Stimulation einer Erythropoese beobachtet. Der Prozentsatz der Erythrozytenvorstufen vermehrte sich von 28,2 auf 31,1 %. Die Anzahl der Proerythrozyten und Normoblasten stieg, aber die Differenz war nicht signifikant. Nach Feststellung der Autoren besteht zwischen dem Ergebnis der oralen Therapie und dem bei i.m.-Verabreichung kein Unterschied, und 15 mg Kobalt werden als die geeignete tägliche Dosis angesehen.

n) Intermittierende Porphyrie

B u d a und Mitarbeiter (1963) stellten die Behandlung eines an intermittierender Porphyrie leidenden Patienten vor. Die Behandlung erfolgte mit Vit. B₁₂, "Erythrophyl" und "Kobalt-Ferrlecit". Sie stellten fest, daß das Verabreichen dieser Medikamente in adäquaten Mengen imstande war, den beginnenden porphyrischen Anfall zu stoppen. Infolge der über 4 Jahre dauernden Behandlung mit den genannten Medikamenten konnten alle schweren Anfälle unterdrückt werden und der Patient in einem arbeitsfähigem Zustand gehalten werden.

o) Anämie bei Morbus Addison-Biermer

K h o d z h a e v und K o c h e r g i n a (1963) berichten von 2 Patienten, die an der Addison-Biermer-Krankheit litten. Der Hämoglobingehalt betrug vor der Behandlung 36 %, die Erythrozytenzahl belief sich auf 1 590 000 und 2 010 000 /mm³. Nach der Behandlung mit den Präparaten "Ferramid Nr. 1" und "Kobalt Nr. 9" vergrößerte sich der Hämoglobingehalt auf 60 und 62 %, die Erythrozytenzahl bis auf 2 760 000 und 3 050 000 /mm³. Beide Patienten nahmen während der Therapie 3-6 kg an Körpergewicht zu. Die Blässe der Haut verschwand, die Störungen des Magen-Darm-Traktes und des Nerven-Muskel-Systems ebenso.

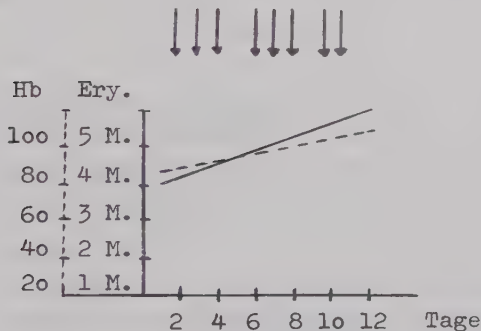
p) Hämolytische Anämie

Von G r a n z und S c h u l z (1956) wurde bei der Behandlung von hämolytischen Anämien mit "Vitaferri cum Cobalto" ein guter Erfolg vermeldet. Es kam hierbei nach einer starken krisenhaften Retikulozytenvermehrung zu einer völligen Normalisierung der Hämoglobin- und Erythrozytenwerte.

D u c l a - S o a r e s und M o r e a u (1958) berichten im Rahmen der Behandlung von seltenen Anämien, auch von einer schweren erworbenen hämolytischen Anämie idiopathischer Art bei einem 30-jährigen

Patienten. Die bisherige Therapie mit Bluttransfusionen und Corticoiden erwies sich als wenig wirksam. Der Anstieg der Erythrozyten- und Hämoglobinwerte ist nach der "Kobalt-Ferrlecit"-Verabreichung aus der folgenden Abbildung deutlich ersichtlich und nach Ansicht der Autoren kann dieses Medikament vor und nach operativer Behandlung sehr markant wirksam sein.

Abb: 8 Hämolytische Anämie (A.C., ♂, 30 Jahre)



Weitere Behandlungsergebnisse mit "Kobalt-Ferrlecit" wurden an folgenden Anämien festgestellt: Thalassaemia minor und major, achylische Chloranämie und agastrische Anämie nach Morawitz. In den meisten Fällen konnten gute Therapieerfolge beobachtet werden, mit Ausnahme der achylischen Chloranämie. Klinische Anzeichen einer Unterfunktion der Schilddrüse oder eine Vergrößerung des Schilddrüsenvolumens wurden nicht bemerkt.

q) Perniziöse Anämie

Bei perniziösen Anämien sind auf eine Kobalttherapie keine Reaktionen zu beobachten, jedoch war es möglich, bei 2 perniziösen Restanämien, wie G r a n z und S c h u l z schreiben, nach Kobalt-Eisen-Injektionen die Blutwerte völlig zu normalisieren. Bei G r a n z und S c h u l z findet sich auch eine Gegenüberstellung sowohl der reinen als auch der mit Eisen kombinierten Kobalttherapie bei den vorher abgehandelten Anämieformen. Dabei ergab sich eine deutliche Überlegenheit der mit Eisen kombinierten Kobalttherapie über die einfache Kobalttherapie. Die absolute Versagerquote der reinen Kobaltzufuhr lag mit 47,1 % wesentlich höher als bei der kombinierten Therapie mit 18,6 %. Der Hämoglobinanstieg um mehr als 20 % war nur bei 17,6 % der einfachen Kobalttherapiefälle zu verzeichnen, während dies bei kombinierter Therapie in 55,8 % der Fälle zu beobachten war.

r) Anämie bei Morbus Bechterew

Der Therapieversuch einer Anämie bei Morbus Bechterew wurde von R o t h l i n und Mitarbeiter (1956) unternommen. Bei dem Patienten handelte es sich um einen 46-jährigen Mann, der seit 10 Jahren an der Bechterew'schen Erkrankung litt. Die bestehende Anämie und die erhöhte Blutsenkung konnten durch eine 10-monatige Behandlung mit Eisenpräparaten nicht behoben

werden. Erst nach Gabe des organischen Kombinationspräparates CCF 38 (gegenüber CCF 37 enthält es in der Zusammensetzung 1 mg Kupfer/Dragee), normalisierten sich die Erythrozyten- und Hämoglobinwerte. Die Senkungsreaktion fiel ab, erreichte jedoch noch nicht den Normalwert. Bemerkenswerterweise hatte sich das subjektive Allgemeinbefinden sehr gebessert, der Patient fühlte sich so wohl wie seit 10 Jahren nicht mehr.

U n d r i t z (1961) bestätigt ebenfalls die positive CCF-Wirkung bei der Behandlung der Anämie eines 41-jährigen an Morbus Bechterew leidenden Patienten.

2. Wirkung von Kobalt auf Gefäßsystem und Blutdruck

Le G o f f (1930) fand, daß die subkutane Injektion von einigen cgm Kobaltchlorid beim Menschen eine Röte des Gesichtes und der Ohren - "die Versuchsperson fühlte eine Wärme in der Kopfhaut" - begleitet von einem Blutdruckabfall, verursachte. Er stellte fest, daß der Haupteffekt der Kobaltverbindungen beim Menschen in einer Dilatation der Blutgefäße des Gesichtes und der Ohren verbunden mit einem Blutdruckabfall besteht.

Eine Steigerung des systolischen Blutdrucks nach Kobaltgabe wurde von W e i ß b e c k e r (1950) beobachtet.

Über die vasodilatatorische und hypotensive Wirkung des Kobaltsulfat berichtet V e r g a n i (1959). Die Behandlungszeit dauerte 12 Tage und mehr und es wurden dazu Ampullen mit 0,02 g Kobaltbenzsulfat verwendet, die 1 x täglich (bei gewissen Fällen sogar alle 12 Stunden) intramuskulär injiziert wurden. Bei anderen Patienten wurden Dragees mit 0,02 g Kobaltbenzsulfat in Tagesdosen bis 6 Dragees zusätzlich gegeben, bei manchen Patienten begnügte man sich mit der oralen Verabreichung. In wiederum anderen Fällen wurde eine endoartielle Injektion in die Arteria femoralis mit einer steigenden Dosis von 0,01 g, 0,02 g, 0,03 g und 0,04 g des Medikamentes in 7 - 8 ml physiologischer Kochsalzlösung alle 24 - 48 Stunden verabreicht. Intoleranzerscheinungen bei der Verwendung des Präparates auf oralem und intramuskulärem, sowie auch auf endoarteriellem Weg wurden von dem Autor nicht beobachtet. Bei mehr als 70 % an einfachem Hochdruck als auch mit Arteriopathia obliterans vergesellschaftetem Hochdruck Erkrankten konnte eine relativ bedeutende Abnahme der Blutdruckwerte festgestellt werden.

3. Diabetische Gangränbehandlung

In dem Fall eines Patienten mit diabetischer Arteriopathie dürfte die Heilung eines Gangrän an der Ferse dem Kobaltbenzsulfat zugeschrieben werden, da bei früheren Behandlungen mit Insulin und bekannten Vasodilatoren keine Veränderungen eingetreten

waren. V e r g a n i schließt seine Arbeit mit der These, daß Kobaltbenzsulfat in der Behandlung bestimmter arterieller Leiden nützlich sein könnte.

4. Kobaltbehandlung bei Erkrankungen des Hypothalamus

Von K o t w i c a und P a w l i k o w s k i (1962) wurde der Versuch unternommen, Erkrankungen des Hypothalamus, die mit Polydipsie und Polyurie einhergehen, mit einem "C-Cobalt"-Präparat (Kobaltchlorid mit Ascorbinsäure) zu behandeln. In der Arbeit wird über die Behandlung von 6 Fällen berichtet. In 4 Fällen, bei welchen ein polysymptomatisches Hypothalamussyndrom diagnostiziert worden war, wurde eine Besserung, die in einer deutlichen Abnahme der Diurese bestand, erreicht, in einem Fall sogar eine Gewichtszunahme. Bei 2 Patienten mit einem monosymptomatischen Diabetes insipidus wurden jedoch keine Erfolge erzielt.

5. Positive Wirkung von Kobalt bei der Behandlung des primären Glaukoms

S h l o p a k und K u s h i r (1963) stellten fest, daß der Kobaltgehalt im Blut von Glaukomkranken im Vergleich zu Gesunden erhöht ist, jedoch bei Fortschreiten des pathologischen Prozesses sich eine beachtliche Verminderung des Kobalts vollzieht,

sodaß es also im Blut von Glaukomkranken zu einem beachtlichen Kobaltdefizit kommt. Auf Grund dieser Feststellungen erscheint den Autoren die Verwendung von Kobalt und kobalthaltigen Präparaten zur Therapie des Glaukoms als zweckmäßig. In der folgenden Tabelle sind die Werte über die relative Effektivität von Kobaltchlorid und Vit. B₁₂ bei der komplexen Therapie des primären Glaukoms dargestellt.

Tabelle 2 Ergebnisse über die Wirksamkeit von Kobaltchlorid und Vitamin B₁₂ bei der Therapie des primären Glaukoms.

		<u>Vitamin B₁₂</u>		<u>Kobaltchlorid</u>			
Art der Abwei- chung von der Norm	Anzahl	Ver- besse- rung	ohne Ver- änd.	Ver- schlech- terung	Ver- besse- rung	ohne Ver- änd.	Ver- schlech- terung
1. Verring. Sehschärfe	69	22	14	3	16	12	2
2. Verring. Sehfeld	80	26	15	5	20	11	3
3. Erweit. blind.Punkt	68	19	16	3	15	12	3
4. Erhöht. Binnendruck	39	20	2	1	16	2	1
5. Hypertonie	32	14	3	1	12	1	1
6. Erhöht.ROE	21	8	4	-	6	3	-
7. Verring. Erythroz.	16	9	-	-	7	-	-
8. Verring. Hämoglobin	28	16	-	1	10	-	-

Die Patienten wurden in 2 Gruppen eingeteilt:

In der ersten Gruppe waren 46 Patienten, die eine subkutane Injektion von Vit. B₁₂ erhielten, die zweite Gruppe bestand aus 34 Patienten, denen von einer 2 %igen Kobaltchloridlösung 20 Tropfen 3 x täglich nach dem Essen über 1 Monat lang verordnet wurden. Die Untersuchungsergebnisse, die auch in der Tabelle veranschaulicht sind, zeigen bei der Verwendung von kobalthaltigen Präparaten (Vit. B₁₂ und 2 %iges Kobaltchlorid) eine fast identische therapeutische Wirkung. Die positive Wirkung der kobalthaltigen Präparate bestand in einer Verbesserung der hämodynamischen Werte, der Sehfunktion und bei einem Teil der Patienten in einer Verringerung des Augenbinnendruckes.

6. Kritik an der Kobalttherapie

Abschließend sollen noch die in den folgenden zwei Arbeiten zum Ausdruck kommenden gegenteiligen Meinungen über den Wert der Kobalttherapie angeführt werden.

B e t k e (1964) warnt vor der Behandlung einer Eisenmangelanämie mit Kobalt, da man seines Erachtens auch ohne die "dubiöse Kobaltwirkung auszunützen - ganz abgesehen davon, daß gelegentlich auch einmal eine Struma resultiert", Erfolge bei der Behandlung dieser Erkrankung erzielt.

In ihren Untersuchungen über die Rolle von Kobalt und Kupfer bei der Eisenmangelanämie stellten K a s a d

und Mitarbeiter (1964) fest, daß Präparate von Eisen mit Kobalt und Eisenpräparate mit Kupfer und Kobalt keine zusätzliche Verbesserung des Hämoglobingehaltes im Vergleich zu der Verabreichung von Eisenpräparaten allein erbrachten. Zusammenfassend wird von den Autoren dem Kobalt jegliche nutzbringende Wirkung in irgendeiner Hinsicht abgesprochen. Die verwendeten Präparate waren:

1. Eisenglukonat (200 mg)
2. Eisenglukonat + Kupfersuccinat (2 mg)
3. Eisenglukonat + Kobaltglutamat (30 mg)
4. Eisenglukonat + Kupfersuccinat (2 mg)
+ Kobaltglutamat (30 mg)

7. Kontraindikationen der Kobaltbehandlung

Als Kontraindikationen einer Kobalttherapie finden sich bei G r a n z und S c h u l z (1956) folgende Hinweise: "Anämien bei Erkrankungen der kobalt- und eisenspeichernden sowie ausscheidenden Organe, bei Erkrankungen des Herzens und der kreislaufregulierenden Organe. Bei Parenchymerkrankungen der Leber und der Nieren ist die parenterale Applikation der Schwermetalle Kobalt und Eisen grundsätzlich kontraindiziert".

IV. Nebenwirkungen der Kobalttherapie

Die Kobalttherapie zeigt unter bestimmten Gegebenheiten Nebenwirkungen. So findet bei langanhaltender Kobaltgabe sicher eine Auffüllung der Kobaltdepote in den verschiedenen Organen statt, obgleich Einzeldosen nachweislich innerhalb von 48 Stunden zu etwa 70 % ausgeschieden werden (W e i ß b e c k e r, 1950). Erreicht die Kobaltkonzentration einen Stand, der der normalen Zelltätigkeit abträglich ist, dann sind erkennbare Organstörungen die Folge. Die unterschiedliche Reaktion der Einzelorgane mag mit deren differenzierter Speichertätigkeit und ihrer Empfindlichkeit gegenüber Kobalt zusammenhängen. Im allgemeinen verschwinden die Nebenerscheinungen, sobald die Kobaltzufuhr unterbleibt.

Als Speicherstätten für Kobalt kommen vor allem Leber, Milz, Pankreas und Nieren in Betracht. Darauf gründen sich auch mögliche Zusammenhänge zwischen Kobaltspeicherung und gelegentlichen Berichten über eine Lebercirrhose (F l e i s c h h a c k e r und D i t t - r i c h, 1952), solche über die Schädigung der Zellen des Pankreas (V o l k und Mitarbeiter, 1953, F a l k m e r und Mitarbeiter 1964 u.a.), über hämorrhagische Nephritis (S e d e r h o l m und Mitarbeiter 1968) oder Tubulusnekrosen (H o l l y, 1955) u.ä.m.

Man hat daher guten Grund, den Nebenwirkungen von Kobalt ein besonderes Augenmerk zu schenken.

Die Literatur nennt bisher folgende Nebenwirkungen der Kobalttherapie (R e i m o l d, 1958, R o t t k e 1961, S c h i r r m a c h e r, 1967):

1. Störungen des Wachstums
2. Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen
3. Claudicatio, Angina pectoris
4. Hemmung der Erythropoese und Blutgerinnung
5. Glukoseüberproduktion
6. Entstehung einer Struma

Diese Begleiterscheinungen der therapeutischen Kobaltzufuhr sind in unterschiedlichem Ausmaße Gegenstand besonderer Versuche und Abhandlungen gewesen; die einen werden lediglich im Rahmen der Kobalttherapie erwähnt, die anderen sind Hauptgegenstand der Untersuchung.

1. Störungen des Wachstums

Seitdem W a l t n e r und W a l t n e r (1929) das Kobalt für die Humanmedizin wiederentdeckt haben, weiß man gerade aus ihren Beobachtungen an Tieren um die Gefahr des Wachstumsstillstands und Osteoporose. Der Hinweis auf beobachtete Wachstumshemmung wurde später von zahlreichen anderen Autoren vor allem bei Kindern hervorgehoben, sobald sie therapeutischen Maßnahmen mit Kobalt unterzogen wurden. Selbst für Frühgeburten liegen Beobachtungen dieser Art seit langem vor (C o l e s und J a m e s, 1954, G a i r d n e r und Mitarbeiter, 1955 u.a.). Als Voraussetzung gilt

stets die Verabreichung von Kobalt über eine längere Zeitspanne. Es konnte überdies an Tieren beobachtet werden, daß radioaktives Kobalt von jungen Tieren in größeren Dosen resorbiert wurde als von alten.

Die Wachstumsstörung resultiert offenbar daraus, daß wasserstoff- und sauerstoffübertragende Enzymsysteme gehemmt werden, was der umstrittenen Schlußfolgerung W e i ß b e c k e r s, daß Kobalt zu einer "Aredoxie" führt, entspricht. Es kommt ganz allgemein zu einer Blockierung von wichtigen Teilen der inneren Atmung und des intermediären Stoffwechsels.

2. Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen

Die Anorexie ist von vielen Autoren nach der Verabreichung von Kobalt beobachtet worden (W e i ß b e c k e r 1950, R o t h l i n und Mitarbeiter 1956, R e i m o l d 1958). Man erklärt diese Tatsache mit der allgemeinen toxischen Wirkung der Schwermetalle auf die Darmschleimhaut. Der Verlauf der Anorexie, die sich bis zur Übelkeit steigern kann und nicht selten in Erbrechen übergeht, ist gravierender nach anorganischen Kobaltverbindungen. Bei organisch gebundenem Kobalt verläuft der Prozeß leichter, da bei diesem Kobalt offenbar allmählicher aus dem Molekül gelöst wird.

Fälle allgemeinen Auftretens dieser Nebenwirkung der Kobalttherapie werden in nahezu allen Versuchsreihen immer wieder genannt, doch stehen diese Beobachtungen stets nur am Rand des Forschungsanliegens.

3. Claudicatio, Angina pectoris

Die Störung von Bereichen der inneren Atmung entwickelte bei älteren Patienten eine Claudicatio infolge der Kobalttherapie. Obschon vom Kobalt eine gefäßerweiternde Wirkung in der Peripherie ausging, konnte eine periphere Mangeldurchblutung nicht behoben werden. Es resultiert dies offenbar von der mangelhaften Sauerstoffversorgung her, wie sie bei Verabreichung von Kobalt von verschiedenen Autoren beobachtet worden ist (Crosby 1955). Ältere mit Kobalt behandelte Patienten klagten über substernale Schmerzen und erlitten Anfälle von Angina pectoris. Diese Leiden hörten erst auf, nachdem die Gabe von Kobalt eingestellt worden war. Man hat Grund zur Annahme, daß es sich auch hierbei um Auswirkungen der inneren Hypoxie handelt.

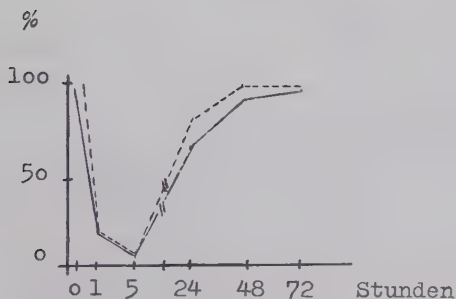
4. Hemmung der Erythropoese und Blutgerinnung

Daß während einer Kobaltbehandlung eine gesteigerte Knochenmarkstätigkeit vor allem in der Erythropoese beobachtet werden kann, ist allgemein bekannt. Es zeigte sich aber, daß bei größeren Dosen über einen länger anhaltenden Zeitraum die Erythropoese gehemmt wird. Es scheint offenbar, daß jede Kobaltanwendung nach Erreichen einer bestimmten Dosierung die angestrebte Wirkung in deren Gegenteil umschlagen läßt, worauf - ganz allgemein gesprochen - die Nebenwirkungen der Kobalttherapie eben beruhen. Die angezeigte Nebenwirkung ist reversibel: bleibt die Kobaltanwen-

dung aus, so gelangt die Erythropoese wieder zu ihrer Normalfunktion zurück (R e i m o l d. 1958) .

Spezielle Versuche über die Hemmung der Blutgerinnung bei Kaninchen nach parenteraler Gabe von Kobaltverbindungen liegen von T a u b e und Mitarbeiter (1967) vor. Die Untersuchungen wurden an etwa 8 Monate alten Kaninchen (2-3 kg Gewicht), einzeln in Freilandgehegen gehalten, durchgeführt. Versuchs- und Kontrolltiere lebten unter den gleichen Bedingungen. Nach Verabreichung von Kobalt (II)-salzen in der Dosierung von 5 mg Co/kg Körpergewicht wird eine unverkennbare Hemmung der Blutgerinnung erzielt. Etwa 1 Stunde nach der Injektion betragen die TPZ (Thromboplastinzeitbestimmungen nach Quick) weniger als 20 % und sinken in den nächsten Stunden unter 10 % ab.

Abb. 9 Mittelwerte der TPZ (in %) von Kaninchen nach s.c. Injektion von Kobalt (II)-DL-aspartat (———) und Kobalt (II) - L - glutamat (- - - - -) in einer Dosierung von jeweils 5 mg Co/kg. n = jeweils 5



"In dieser Phase der Gerinnungshemmung trat zwar eine partielle oder auch totale Gelierung des Plasmas ein", da aber die Durchsichtigkeit des Plasmas durch die Gelierung nur unwesentlich verändert war, ist nicht von einer Gelierung im eigentlichen Sinne zu sprechen; nur der Eintritt der Gelierung war eigentlich unterbunden. Im Zeitraum von 1-10 Stunden nach der Injektion konnte kein Fibrin isoliert werden. 24 Stunden nach Versuchsbeginn erbrachten die Messungen wieder normale TPZ-Werte. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 und Abbildung 10 dargestellt.

Abb. 10 Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen (in mg/100 ml Plasma) von Kaninchen nach s.c. Injektion von Kobalt (II) - DL - aspartat (—) und Kobalt (II) - L - glutamat (----) in einer Dosierung von jeweils 5 mg Co/kg. n = jeweils 5

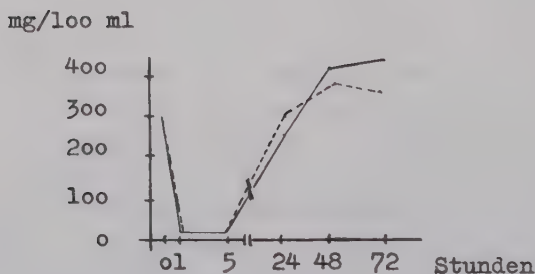


Tabelle 3 Fibrinkonzentrationen bei Kaninchen
nach s.c. Injektion von Kobalt (II)-
chlorid in einer Dosierung von 5 mg
Co/kg. n = 4

Zeit (Std.)	$\bar{z} \pm s$ (mg/100 ml Plasma)
0	190 $\pm$ 31
0,5	136 $\pm$ 52
22	0
4	0
24	113 $\pm$ 43
48	167 $\pm$ 64

Sämtliche versuchten Kobalt (II)-verbindungen ließen keine wesentlichen Unterschiede bei der Hemmung der Blutgerinnung erkennen. T a u b e und Mitarbeiter vermerken dazu: "Da nach der Injektion der Kobaltsalze ein Abfall der Thrombozytenwerte ausblieb und histologisch keine peripheren Thromben nachzuweisen waren, schied das Defibrinierungssyndrom als erklärendes Moment für die Fibrinasthenie aus". So bleibt nur die Wirkung der Kobaltverbindungen als Grund, durch die die Hemmung der Fibrinpolymerisation zu erklären ist.

5. Glukoseüberproduktion

Die Untersuchungen gerade dieses Teilbereichs der Nebenwirkungen von Kobalt sind zahlenmäßig gering. Diese Tatsache beklagt auch S c h l e i s n e r (1960), der die älteren, sich zum Teil widersprechenden Arbeiten kritisch prüfte. Er kommt dabei zu der Schlußfolgerung, daß an Tierversuchen mit der Verabreichung von hohen Dosen (ca. 10 mg/kg) ein Anstieg des Blutzuckers festgestellt werden konnte. Der Blutzuckeranstieg stellte sich insbesondere bei Versuchstieren mit akutem, allgemeinem Schwächezustand ein.

S c h l e i s n e r faßt schließlich zusammen, daß die Kobaltwirkung auf den Blutzucker nicht über das Pankreas ihren Weg nehme, sondern "vielleicht über die Leber".

Der Autor berichtet sodann über 2 Fälle mit leichtem Diabetes mellitus ohne Glykosurie, die wegen Anämie mit Kobalt behandelt wurden. Er konnte feststellen, daß die Veränderungen der intravenösen Glukosebelastungskurve während der Kobaltbehandlung und die zeitliche Korrelation zwischen dem Blutzuckerspiegel und der Glykosurie dafür sprechen, daß das Kobalt die Ursache der hyperglykämischen Reaktion bei beiden Patienten war.

S c h l e i s n e r hält es für möglich, daß ein bestehender, leichter Diabetes durch Kobalt verschlimmert werden kann; dagegen erachtet er die üblichen geringen Dosen von Kobalt bei Nichtdiabetikern in

dieser Hinsicht für wirkungslos, doch empfiehlt er in dergleichen Fällen eine sorgsame Überwachung.

6. Entstehung einer Struma

R e i m o l d (1958) faßt alle bis auf seine Zeit erschienenen Arbeiten zusammen, die von einer Nebenwirkung des Kobalts auf die Entwicklung einer Struma mit teilweiser Schilddrüsenunterfunktion berichten. Er fand in der Literatur 21 schwere Fälle und 5 fragliche. Selbst beschreibt er einen Fall von Kobaltstruma bei einem Neugeborenen. Auch die von ihm bekannt gemachten Fälle berichteten - bis auf 2 Ausnahmen - von Kindern bzw. Frühgeborenen, die während einer Kobaltanwendung eine Struma entwickelten. Der Autor hebt hervor, daß die Erklärung der Kobaltwirkung auf die Schilddrüse schwierig ist und daß die Dauer der Kobalttherapie und deren Dosis sicherlich eine große Rolle spielen. Er faßt zusammen, daß die Wirkung des Kobalts auf die Schilddrüse der anderer antithyreoider Substanzen ähnelt und daß eine Beeinflussung des thyreotropen Hormons der Hypophyse ebenfalls wahrscheinlich ist.

R o t t k e (1961) nimmt die bei der histologischen Untersuchung einer Frühgeburt neben einer Struma parenchymatosa festgestellte vakuolige Degeneration der Leber- und Herzmuskelzellen als durch die Kobaltanwendung verursacht an. Bei Versuchen an Meerschweinchen ergab sich, daß Kobalt direkt auf die Schilddrüse einwirkt und den Aufbau des Thyroxins zu Monojod-

thyroxin durch die Hemmung der Thyroxin-Jodinase erschweren kann. Der solchermaßen entstehende Thyroxinmangel führe dann zu vermehrter Ausschüttung des thyreotropen Hormons der Hypophyse und ergäbe somit die Epithelwucherung der Schilddrüse. Zusätzlich bewirkt Kobalt eine bessere Phosphoraufnahme zu Ungunsten derjenigen von Jod, was zu einer endokrinen Funktionshemmung des Organs führt. Diese seine Folgerungen zieht R o t t k e aus den Versuchen an Meerschweinchen nach intraperitonealer Injektion von Kobalt, die ähnliche histologische Bilder an Herzmuskelzellen und Leberzellen erzeugt hat; bei geringer Dosis kam es auch bei den Meerschweinchen zu einer Hyperplasie der Schilddrüse.

C h a m b e r l a i n (1961) beschreibt 3 Fälle von Hyperplasie der Schilddrüse, ausgelöst durch Kobaltzufuhr, und diskutiert dazu die einschlägige Literatur. Der Autor warnt vor Kobaltgebrauch selbst bei der Behandlung der Anämie.

Daßes riskant ist, Kobaltpräparate Kindern zu verabreichen, heben auch W a s h b u r n und K a p l a n (1964) hervor. Sie berichten über den Fall eines 3 1/2 Jahre alten, leicht anämischen Jungen, der Zeichen und Symptome einer Struma mit verminderter Schilddrüsenaktivität während der Verabreichung eines Kobalt-Eisenpräparates entwickelte. Als Folge der Therapie, die in der sofortigen Absetzung des Medikaments (Roncovite MF) bestand, verminderten sich die vorhandene Polycythämie und die Zeichen der Schilddrüsenunterfunktion besserten sich. Die Ausdehnung

der Struma verringerte sich ebenfalls merklich, obwohl noch 2 Jahre später ein kleiner Kropf und der Beweis einer Schilddrüsendysefunktion vorhanden waren. Nach Meinung der Autoren scheint Kobalt einen zugrundeliegenden, erblichen Defekt im Schilddrüsenstoffwechsel aufzudecken und zu verstärken.

Von S e d e r h o l m und Mitarbeitern (1958) wird der Fall eines Kindes beschrieben, bei dem es zu einer durch Kobalt verursachten beträchtlichen Vergrößerung der Schilddrüse verbunden mit einer schweren Unterfunktion des Organs kam. Der 11-jährige Junge, der seit dem Alter von 6 1/2 Jahren an einer echten Lipoidnephrose litt, hatte 3 Wochen lang Thiosemicarbazon erhalten, worauf sich während dieser Therapie eine schwere Anämie entwickelte. Diese Anämie war nun mit Kobaltchlorid behandelt worden, was im 4. Behandlungsmonat zu dem genannten Krankheitsbild sowie zu einer mäßigen Polycythämie führte.

V. Kobalt, Kobaltsalze und deren toxische Wirkung

In den letzten Jahren hat die Forschung die Bedeutung der Spurenmetalle und deren Notwendigkeit für Mensch, Tier und Pflanze zusehends herausgestellt. Die dieser Erkenntnis vorausgegangenen Experimente an Versuchstieren machten deutlich, daß die zu verabreichende Dosis an Spurenmetallen einen breiten Schwankungsbereich zum Ausgang haben muß, um die maximal verträglichen Dosen von den toxischen klar abgrenzen zu können, die zudem ja nach der Gattung der Versuchstiere differieren.

A) Vergiftungserscheinungen bei Tieren

Die allgemeinen physio-pathologischen Wirkungen von Kobalt sind schon seit geraumer Zeit bekannt. Im einzelnen handelt es sich um

1. Einwirkung auf das vaskuläre System:
Gefäßerweiterung und Blutdrucksenkung
2. Einwirkung auf das Nervensystem:
Änderung der Chronaxie der Flexoren
und Extensoren
3. Einwirkung auf die Lungenventilation
4. Erhöhung der Peristaltik des Darms
5. Toxische Wirkung auf die Leber
6. Einwirkung auf die endokrinen Drüsen:
bei den Keimdrüsen Abnahme der Fruchtbarkeit, bei der Bauchspeicheldrüse vermehrte Ausschüttung des hypoglykämischen Hormons, für die Schilddrüse eine Hypofunktion

7. Einwirkung auf das hämatologische System: Polycythämie durch Stimulation des erythropoetischen Hormons infolge der Anoxie des Gewebes, ferner Erhöhung des Hämoglobins teils durch Reizung der Blutkatalase und Ersatz des Eisenatoms des Hämoglobins durch ein Kobaltatom.

1. Versuche mit peroralen Gaben

H e n k e und L u b a r s c h (1930) weisen auf Versuchsergebnisse anderer Autoren hin, wonach Tiere, die mit kleinen gepulverten Kobaltmengen längere Zeit hindurch gefüttert wurden, im Wachstum zurückblieben und im Verlauf von etwa 4 Wochen zugrunde gingen (W a l t n e r, K. und W a l t n e r, K.). Peroral zugeführtes und feinverstäubtes Kobalt wurde rasch in die Gewebe aufgenommen und ebenso rasch, wahrscheinlich zum größten Teil durch den Darm, wieder ausgeschieden (M a s c h e r p a). Nach wiederholter Kobaltzufuhr ließ sich bereits in der 2. Woche eine Erythrozyten- und Hämoglobinvermehrung um 20-25 % feststellen. Bei einer monatelangen Verfütterung von geringen Kobaltmengen wuchsen die Erythrozyten bis über 10 Millionen an und es ließ sich ein Hämoglobingehalt bis zu 165 % feststellen. Dabei blieben jedoch die Zellformen des Blutbildes unbeeinflusst und die Knochen wiesen eine ausgesprochene Porose auf (W a l t n e r, K.).

S h a r k e v i c h (1959) führte Experimente mit Ratten durch, denen er Kobalt verfütterte. Er unterteilte dazu die Tiere in 3 Gruppen. Die 1. Gruppe

erhielt während einer Zeitdauer von 30 Tagen täglich 0,04 mg Kobaltsulfat, der 2. Gruppe verabreichte er während eines Zeitraums von 60 Tagen 0,004 mg. Die 3. Gruppe diente als Kontrolle. Die Untersuchungsergebnisse erbrachten sowohl bei der 1. als auch bei der 2. Gruppe der Tiere eine auffällige Unterfunktion der Schilddrüse. Die Aktivitätsschwäche der Schilddrüse ließ keinen funktionalen Zusammenhang mit einer Zunahme des Organgewichts und einer Intensivierung der thyreotropen Funktion der Schilddrüse erkennen.

D e r v i l l é e und Mitarbeiter (1963) bestimmten an Meerschweinchen und Kaninchen die Verträglichkeit und Letaldosis von Kobaltsalzen, und zwar des Azetats (Metallkonzentration 23 %) und des Chlorids (Metallkonzentration 24,8 %), aufgelöst in absolut reinem Wasser. Die tägliche orale Dosis von Kobaltsalzen in einer Menge von über 30 mg/kg des Körpergewichtes führte nach diesen Untersuchungen zum Tode der Tiere. Bei einer Gabe von unter 20 mg/kg blieben die Tiere mindestens 6 Monate am Leben.

Die Gewichtskurven der Tiere waren immer aufsteigend oder aber gleichbleibend, wenn die verabreichte Dosis des Kobaltsalzes 10 mg/kg nicht überschritt. Bei Tieren, denen höhere Kobaltdosen verabreicht wurden, fiel eine wenige Tage vor dem Tode auftretende erschwerte Bewegung des Hinterteiles auf.

Hinsichtlich der hämatologischen Verhältnisse zeigte das Hämoglobin, selbst bei geringfügigen Vergiftungen nur eine konstante Erhöhung. In vielen Fällen

wurde eine Leukopenie (hauptsächlich mit Letaldosen) beobachtet, außerdem erwies sich einerseits das Bestehen einer Lymphopenie und andererseits das einer Polynucleose.

Die Verabreichung der verwendeten Kobaltsalze bei trächtigen Weibchen ergab retroplacentare Blutungen, die mit dem Tod des Muttertieres und des Foetus endeten. Überhaupt konnte ein Fertilitätsverlust beobachtet werden.

Das histologische Bild der Leber ergab bei einer schwächeren oder mittleren Vergiftung eine ausgeprägte Blutstauung in den Zentralvenen der Leberläppchen, sowie Schwellungen und Degenerationerscheinungen in den mittleren und zentralen Lobuli, außerdem konnten sehr oft Herde von erythroblastischen Infiltrationen festgestellt werden. Das Vorkommen einer Kobaltcirrhose, die andere zitierte Autoren (V i l l a r e t und Mitarbeiter, 1928 und C a j a n o 1951) beschrieben, konnten D e r v i l l é e und Mitarbeiter nicht nachweisen. An der Milz war in vielen Fällen ein Rückgang der weissen Pulpa, der der Lymphopenie vergleichbar ist, und eine diffuse erythroplastische Metaplasie der roten Pulpa zu sehen. An der Niere zeigte sich lediglich eine diffuse Hyperämie und eine geringe Epitheldegeneration der Tubuli. Am Herzen ließen sich ein interstitielles Ödem und sehr oft Verfallserscheinungen der Fibrillen diagnostizieren. Erythroblastische Infiltration an den Nebennieren und im Hoden sowie eine unvollständige Reifung der Samenfäden ließen sich nachweisen.

Abschließend ist zu bemerken, daß von D e r v i l l é e und Mitarbeiter hervorgehoben wird, daß bei oralen Vergiftungen in der Leber, in den Knochen und in endokrinen Drüsen ein sehr bedeutender Kobaltanteil gefunden wurde. Die Unfruchtbarkeit der vergifteten Tiere wurde als Folge der erheblichen Mengen von Kobalt im Hoden angesehen.

Mac L a r e n und Mitarbeiter (1964) teilten einen Fall von Kobaltvergiftung mit, der sich auf einer Gebirgsfarm in Südwestschottland bei Tieren ereignete. Ein Farmer hatte, weil ihm bekannt war, daß für die Gegend ein Mangel an Kobalt im Boden festgestellt worden war, Weiden mit Kobaltsulfat in einer Menge von 907 g pro 4000 m² bestreut. Im Dezember 1963 bemerkte der Farmer, daß einige Tiere die draußen überwinterten, nicht gesund waren. Er ließ daraufhin der ganzen Herde eine Kobaltdosis verabreichen. Jedes Tier erhielt einen Teelöffel Kobaltsulfat-Kristalle in 280 g Wasser, und am gleichen Tag eine Dosis Hexachlorophen gegen Infektion mit *Fasciola hepatica*. Es kam zu einer rapiden Verbesserung der Kondition der Tiere, die vom Besitzer dem Kobalt zugeschrieben wurde. Daher beschloß er die Behandlung im Spätjanuar 1964 zu wiederholen. Aus verschiedenen Gründen wurde sie erst im März (17.3.) ausgeführt. Bei dieser Gelegenheit stellt er folgende Lösung her: er gab 2 oder 3 Handvoll Kobaltsulfat-Kristalle in ein Gefäß und fügte eine halbe Gallone Wasser hinzu (2,25 l). Die Mischung wurde umgerührt, und jedes Tier erhielt eine Dosis von 113 g der Lösung. Das ganze Verfahren wurde so lange wiederholt, bis alle Tiere die gleiche Dosis erhalten hatten. Zusätzlich stellte er

eine gewisse Menge von Kobaltsulfat in den Trögen auf der Weide bereit, wo sich die Tiere aufhielten, jedoch war es später unmöglich herauszufinden, wie groß die verbrauchte Menge an Kobaltsulfat war.

Am folgenden Tag (18. März) waren einige Tiere krank und zwei wurden tot aufgefunden. Ein weiteres Tier lag am Boden, es war unfähig aufzustehen. Während der nächsten 7 Tage starben 9 andere Tiere, das am Boden liegende wurde getötet. Die beobachteten Hauptsymptome waren Appetitverlust, Durst und Niedergeschlagenheit. Bei einem Tier, das 5 Tage nach der verabreichten Dosis starb, wurde beobachtet, daß es unablässig um die Weide herumlief und dabei Schmerzenslaute ausstieß. Der Eigentümer rief den Tierarzt, der Laborhilfe anforderte. Die ersten 2 Tiere gelangten am 20. März in die Abdeckerei zur Untersuchung. Leber- und Nierenproben von 8 Eingeweiden gelangten zur Laboruntersuchung. Bei der Gesamtuntersuchung entdeckte man eine diffuse Rötung der Labmagen- und der Blinddarmschleimhaut. Vier andere Eingeweide waren so verweset, daß keine Abnormitäten entdeckt wurden. Die Nieren von einem Tier waren leicht vergrößert und die Schnittoberfläche zeigte zahlreiche Hämorrhagien in der korticomedullaren Zone. Die Nierenrinden erschienen blaß und geschwollen. Bei der histologischen Untersuchung entdeckte man eine Glomerulus-Hyperämie, eine Nekrose der Nierentubuli und schwere intertubuläre Hämorrhagien in der korticomedullaren Zone. Die Zellen, die die Sammeltubuli auskleiden, erschienen geschwollen und die Lumina waren reduziert oder obliteriert. Nieren wurden auch von zwei anderen Eingeweiden erhalten, aber diese, zusammen mit 7 von 8

Lebern, waren wegen der Verwesung für eine mikroskopische Untersuchung unbrauchbar. Bei der histologischen Untersuchung der einzigen erhaltenen Leber fand man keine Abnormität. Die spektrographischen Untersuchungen von 8 Lebern und 3 Nieren sind in ihren Ergebnissen in der folgenden Tabelle festgehalten.

Tabelle 4 Kobaltgehalt der Leber und der Nieren bei kobaltvergiftetem Vieh

Anzahl der Tiere	Kobaltgehalt der Leber (p.p.m.) Normalwert: 0,08 - 0,12 p.p.m. (Schafe und Kühe)	Kobaltgehalt der Nieren (p.p.m.) Normalwert: 0,25 p.p.m. (Schafe)
1 (1)	288	---
2 (1)	217	---
3 (3)	65,8	199
4 (5-7)	5,0	32,4
5 (5-7)	92,4	84,5
6 (5-7)	5,0	---
7 (5-7)	60,0	---
8 (5-7)	71,0	---

Durch spektrographische Untersuchungen wurde kein anderes metallisches Gift entdeckt.

In dem oben eingehend beschriebenen Fall ergaben Schätzungen, daß jedes Tier im März vom Farmer eine tägliche Dosis von 18,3 bis 28 g von hydratisiertem Kobaltsulfat erhalten hatte (4000-6000 mg elementares Kobalt). Dazu muß noch die unbekannte Salzmenge, die in den Holztrögen auf dem Feld dem Vieh zugänglich war, hinzugerechnet werden. Im Vergleich dazu errechneten F i l m e r und U n d e r w o o d (1937), daß tägliche Zusätze von 0,3-1 mg Kobalt genügen, um das normale Wachstum und die Gesundheit des Viehs, das auf kobaltarmen Weiden grast, aufrechtzuerhalten. Dem steht entgegen, daß bei der oben beschriebenen Erkrankung jedes Tier mindestens das 4000-fache der als normal geltenden, täglichen Dosis erhalten hat. Daher erklärt sich auch bei dieser Erkrankung das rapide Einsetzen der Symptome und die hohe Sterblichkeitsrate (17 %).

Wie vorhin erwähnt wurde, gibt es außer diesen wenige Berichte über Kobaltvergiftung. E l y und Mitarbeiter (1948) fanden, daß bei Kälbern Kobalt beim Überschreiten von 40 mg/45 kg Lebendgewicht eine Nierengeschlagenheit und Gewichtsverlust bewirkt.

D a v i s (1957) berichtete über Vergiftungserscheinungen bei einer Florida-Milchherde, nachdem die Kühe eine Mineralmischung erhalten hatten, die 907 g Kobaltkarbonat pro 45 kg statt die empfohlene Konzentration von 28 g enthielt.

Über die Vergiftung von Schafen mit Kobaltsulfat berichtete A n d r e w s (1965). Seine Versuche führte er

an Romney-Mutterschafen durch, die zu je 5 Tiere in 3 Gruppen aufgeteilt wurden. Die erste Gruppe erhielt 14 g des Salzes in wässriger Lösung, die zweite Gruppe 28 g und die dritte Gruppe 85 g.

Tabelle 5 Wirkung der Kobaltdosierung auf die Sterblichkeitsrate und die Kobaltkonzentration in der Leber (5 Tiere pro Gruppe)

Dosis	Anzahl der toten Tiere	Kobaltgehalt der Leber (p.p.m.)	
		Schwankungsbereich	Mittelwert
14 g	1	-	389
28 g	3	466 - 985	641
85 g	5	422 - 1165	727

Wie die Tabelle 5 zeigt, gingen 9 der 15 Schafe ein. Alle verendeten innerhalb von 16 Stunden; 2 von denen die 85 g erhalten hatten, starben innerhalb von 4 Stunden. Daß die Dosis mit dem Zeitpunkt der Verendung im engsten Zusammenhang steht, geht daraus hervor, daß 1 Schaf durch die Dosis von 14 g umkam, 3 Schafe durch eine solche von 28 g, während alle 5 Schafe der Gruppe mit der maximalen Kobaltdosis verendeten. Besonders vermerkt wird, daß der Tod sehr schnell und ohne jede Vorzeichen eintrat, und daß bei den überlebenden Tieren keinerlei Vergiftungserscheinungen zu erkennen waren. Das postmortale

Erscheinungsbild zeigt sich gemäß dem Autor in folgender Weise als typisch:

Respirationstrakt:

Deutlich erkennbare Rötung der Schleimhaut der Epiglottis; die Trachea war in ihrer ganzen Länge gerötet und enthielt eine kleine Menge von flüssigem Schleim; die Bronchien enthielten eine Flüssigkeit und die Lungen waren mäßig gestaut.

Herz:

Epikard und Endokard waren normal, das Myokard war jedoch blasser als normal.

Verdauungstrakt:

Der Pansen war leicht aufgebläht. An der Schleimhaut des Labmagens bestand eine intensive Rötung und die Blutgefäße des Verdauungstraktes waren leicht injiziert. Die Leber zeigte eine deutliche Lappenbildung, die Gallenblase war leer.

Exkretorisches System:

Die Harnblase war leer und nicht entzündet. Die Nierenkapsel war leicht abgehoben. An der Nierenrinde waren petechiale Blutungen und im Nierenmark ebenfalls Blutungen vorhanden.

Zusammenfassend läßt sich aus den Versuchsergebnissen von A n d r e w s entnehmen, daß eine Dosis löslichen Kobaltsulfats, die 15 g Co/45,3 kg Lebendgewicht entspricht, für Schafe in der Regel tödlich ist. Auch

geringere Dosen, etwa Einzeldosen von 2 bis 3 g Co/45,3 kg können in einigen Fällen bereits tödlich wirken. Weiterhin äußerte A n d r e w s die Vermutung, daß Schafe größere Mengen von Kobaltsalzen tolerieren können als Kühe. Dies vor allem, wenn man die Angaben von Mac L a r e n und Mitarbeiter (1964) vergleicht, die ausführen, daß Kobaltgaben zwischen 0,3 g Co/45,3 kg Lebendgewicht und 1 g Co/45,3 kg für Kühe in einigen untersuchten Fällen Letaldosen waren.

In der Arbeit von A n d r e w s wird auf Becker und S m i t h (1951) verwiesen, denen zufolge tägliche Dosen von ungefähr 160 mg/45,3 kg Lebendgewicht über Zeiträume bis zu 8 Wochen ohne Nebenwirkungen vertragen wurden. Dosen von 200 und 500 mg waren toxisch und einige Tiere starben.

Die Untersuchungen von A n d r e w s ergaben, daß ein Kobaltgehalt der Leber von 400 ppm oder mehr eine akute Kobaltvergiftung durch eine große Einzeldosis bestätigt. Der Kobaltgehalt der normalen Schafsleber liegt nach A n d r e w s im Bereich von 0,10 bis 0,20 ppm und überschreitet selten 0,50 ppm.

Experimente einer kanadischen Arbeitsgruppe (W i b e r g und Mitarbeiter, 1967) wiesen Herzschiäden bei Ratten durch kobaltreiches Futter nach. Zu den Versuchen wurden die Tiere in 3 Gruppen eingeteilt. Die Ernährung erfolgte mit Proteinen niederer Qualität (8 % Weizenglutin und 3,3 % Vascin). Die erste

Tiergruppe erhielt nur diese Nahrung, das Futter der zweiten und dritten Gruppe enthielt außerdem zu wenig Thiamin ($40 \mu\text{g}$ Thiamin/100 g). Zusätzlich war bei der dritten Gruppe das der Norm entsprechende Verhältnis Kalzium/Phosphor umgekehrt. Nach 3 Wochen erhielt die Hälfte jeder Rattengruppe eine Initialdosis von $100 \text{ mg Co}^{++}/\text{kg}$, danach 8 Wochen lang täglich 26 mg/kg . Von den 30 Ratten, die auf diese Weise mit Kobalt gefüttert wurden, starben 5 aus jeder der drei Gruppen vor Beendigung des Experiments. Bei 26 der 30 mit Kobalt gefütterten Ratten bestanden histologisch nachweisbare Veränderungen der Myokardzellen und des Interstitium, wobei die Erscheinungen bei den Tieren mit Thiaminmangel etwas stärker ausgeprägt waren. Den durch Kobalt ausgelösten degenerativen Herzschäden lag ein ödematöses Auseinanderweichen der Zellen, Anhäufung von Fett-Tropfen sowie eine Abnahme der Myofibrillen und eine allerdings nur geringfügige entzündliche Reaktion zugrunde.

2. Versuche mittels Inhalation

P a l m e s und Mitarbeiter (1959) führten Untersuchungen über die Giftwirkung bei Inhalation von durch Zerfall von Kobalthydrocarbonyl (H Co (CO)_4) entstehenden Staub durch. Die LD_{50} für Ratten bei einer einzigen, 30 Minuten dauernden Exponierung, betrug annähernd 165 mg Co/m^3 . Die akuten klinischen Symptome und die histologischen Kennzeichen bestanden in einer chemischen Pneumonie. Ferner wurden

Ratten, Meerschweinchen und Hunde innerhalb von 3 Monaten wiederholt der Einwirkung der Kobalthydrocarbonsylzerfallsprodukte ausgesetzt. Während dieser 71-maligen und je 6 Stunden dauernden Exposition der Tiere betrug der Kobaltgehalt der Atemluft annähernd 9 mg/m^3 . Mit Ausnahme einiger vorher eingegangenen Tiere erschienen die Versuchstiere in einer guten körperlichen Verfassung. Die nach Beendigung des 3- bzw. 6-monatigen Versuchs getöteten Tiere wiesen als einzige bemerkenswerte pathologische Veränderung eine Ansammlung von Schaumzellen auf. Als physiologische Reaktion, bedingt durch die Kobaltzufuhr, wurde von den Autoren ein deutlicher und anhaltender Anstieg der Erythrozyten vermerkt.

Von D e r v i l l é e und Mitarbeiter (1963) wurden ebenfalls Tierversuche mit Bestäubung durch ultrafeines Kobaltpulver (Durchmesser unter 1μ) ausgeführt. Die Bestäubung des Tieres erfolgte unter einer Glocke von 18 l bei Verwendung eines kleinen Kompressors, der es ermöglichte die Abgabe des Staubes pro Minute, die Bestäubungszeit und die Konzentration der Staubteile (Mischung der Staubteile mit Talkum oder Stärke) zu variieren. Die anschließenden praktischen Untersuchungen ergaben, daß sich eine chronische Vergiftung durch metallisches Kobalt über die Atemwege nachweisen läßt. Bei der Vergiftungsart über die Atemwege ließen sich erhebliche Mengen von Kobalt in der Lunge finden, in den Lungenalveolen konnten sogar Körnchen von metallischem Kobalt nachgewiesen werden. Weiterhin ergaben sich Läsionen der Trachea und Herde von hämorrhagischer

Alveolitis infolge katarrhalischer Reizung.

Die von E i c h l e r und Mitarbeiter (1967) hervorgehobene Tatsache, daß durch Inhalation von CoCl_2 -Aerosolen Lungenödeme hervorgerufen werden, wurde durch markiertes Kobaltion mit Äthylendiaminetetraessigsäure (EDTA) von H ö b e l und Mitarbeiter (1969) überprüft. Dabei wurde 1 %iges Kobalt enthaltendes Kobaltchlorid während einer Zeitdauer von 3 Stunden vernebelt. Als Ergebnis zeigten sämtliche Ratten klinisch und pathologisch das Vollbild eines akuten Lungenödems; sie verendeten innerhalb von 2 Tagen. Die Vernebelung von Co (Co-EDTA), die ebenfalls 1 %iges Kobalt enthielt, während 3 Stunden, ergab ein weniger stark ausgeprägtes Lungenödem. Während eines Beobachtungszeitraums von 9 Tagen verendeten 5 Ratten, 4 überlebten, 11 wurden in regelmäßigen Abständen untersucht. Bei der Versprühung von 1 %iges Kobalt enthaltender Na_2 (Co-EDTA) fanden sich bei den 34 Versuchstieren keinerlei Anzeichen eines Lungenödems.

3. Versuche mittels endotrachealer Einspritzung

Nach C o l l e t und Mitarbeiter (1963) ruft die endotracheale Einspritzung von metallischem Kobalt beim Meerschweinchen eine obliterierende Bronchiolitis hervor, selten auch eine Bildung von bronchialen Adenomatosen. Kobaltkarbid verursacht beim Tier chronische Lungenläsionen und eine bronchiale epitheliale Hyperplasie.

4. Versuche bei percutaner Kobaltzufuhr

D e r v i l l é e und Mitarbeiter (1963) kamen bei Tierexperimenten an Meerschweinchen und weißen Mäusen, bezüglich der Wirkungsweise von Kobalt auf die Haut, zu negativen Ergebnissen. Zu diesen Versuchen war 3 Monate lang auf eine durch Rasieren vorbereitete Hautstelle eine Salbe auf Kobaltbasis aufgetragen worden.

Mit der Bestimmung der percutanen Giftwirkung verschiedener Metallverbindungen beim Meerschweinchen befaßte sich auch W a h l b e r g (1965). Zu den Untersuchungen wurde ein Isotopen-Verfahren ("disappearance measurments") und eine Metallmenge von 2,0 ml einer 0,239 M wässrigen Lösung verwendet; der exponierte Hautbezirk betrug $3,1 \text{ cm}^2$, die Beobachtungszeit 3 Wochen. Für 11 der 20 verwendeten Meerschweinchen erwies sich die Metallverbindung Kobaltchlorid als tödlich.

5. Versuche bei subcutaner Kobaltzufuhr

H e n k e und L u b a r s c h (1930) teilen mit, daß beim Tier nach Zufuhr von Kobalt unter die Haut im Verdauungsschlauch Entzündungsvorgänge auftreten.

Nach L e v i n a und L o i t (1961) zeigte sich die toxische Wirkung von Kobaltoxyden bei wiederholter Verabreichung durch den Tod der Tiere (Mäuse und

Ratten), Gewichtsabnahme, reduziertem Gasaustausch und dystrophischen Störungen der inneren Organe sowohl bei den verendeten Tieren als auch bei denen, die eine prolongierte Giftzufuhr überlebt hatten. Außerdem verursachten Kobaltoxyde Veränderungen im peripheren Blutbild; eine prozentuale Zunahme von Hämoglobin und den Anstieg der Erythrozytenzahl. Aus den Experimenten konnte ferner der Schluß gezogen werden, daß die Kobaltoxyde mit zweiwertigem Kobalt beträchtlich giftiger wirkten als solche, die dreiwertiges Kobalt enthielten. Die LD_{100} an zweiwertigem Kobaltoxyd, das in wiederholten subcutanen Injektionen gegeben wurde, betrug 25 mg/kg für Mäuse und 20 mg/kg für Ratten. Zufuhr von dreiwertigem Kobalt in derselben Dosierung und in der doppelten Menge war dagegen für keine einzige der Ratten tödlich.

6. Versuche bei intravenöser Kobaltzufuhr

Aus der Arbeit von Z a r o n e (1960) ist zu entnehmen, daß das Auftreten eines blutdrucksenkenden Effektes bei Hunden, denen Kobaltnitrat intravenös zugeführt worden war, teils durch einen zentralen Mechanismus auf Grund der direkten toxischen Wirkung auf das Myokard hervorgerufen wurde, teils durch einen peripheren Mechanismus auf Grund einer Anticholinesterase-Wirkung und eines histaminogenen Effekts des Metalls.

Im Rahmen der Forschungen über die Antidotwirksamkeit verschiedener Kobaltverbindungen gegen Blausäure, prüften B a r t h e l h e i m e r und Mitarbeiter (1962) die toxischen Nebenwirkungen von $\text{Co}_2\text{-EDTA}$ und Co-Histidin. Die bei der Behandlung der Blausäurevergiftung empfohlenen angewandten Mengen entsprechen etwa 0,72 - 1,45 mg/kg Co^{++} und liegen damit um etwa 12 mal höher als die zur Therapie der Anämie üblichen Dosen. Bei niedriger Kobaltzufuhr (1-5 mg/kg CoCl_2 i.v.) zeigten sich bei den Tierversuchen an Ratten und Katzen folgende Wirkungen:

Atem-Stimulation

Die Atemstimulation erfolgte bei den mit Urethan narkotisierten Tieren sofort nach einer ganz kurzfristigen Atemhemmung nach der Injektion von Co^{++} . Die gleichen Atmungsveränderungen traten auch nach Unterbindung der A. carotis oberhalb und unterhalb des Sinus sowie nach vorheriger Ganglienblockade ein, weshalb sie wohl zentral bedingt waren.

Herz und Kreislauf

Es kam hier zu einer Steigerung der Herzfrequenz, auch nach Dekapitation, Adrenalektomie und Ganglienblockade, so daß diese Wirkung als Folge einer Direktwirkung des Kobalts angesehen werden muß. Bei protrahiertem Vergiftungsverlauf verursachte Kobalt Herzscheiden, die im EKG erfaßt werden können. Der sofort einsetzende Blutdruckabfall scheint eine Folge der gefäßerweiternden Wirkung des Kobalt zu sein, die wahrscheinlich an den Gefäßen angreift. Anschließend wurde in den

meisten Fällen eine Hypertension beobachtet, die durch die Wirkung des Kobalt auf die zentrale Kreislaufregulation und an die Nebennieren verursacht wird.

Magen-Darmtrakt

Auch hier zeigte sich eine offensichtlich zentral bedingte stimulierende Wirkung.

Hohe Kobaltdosen (25-30 mg CoCl_2 i.v.) führten bei der Ratte zu einer zentralen Atemlähmung, einer erheblichen Kreislaufdepression und, angedeutet auch bei der Katze, in Abhängigkeit von der Vergiftungsgeschwindigkeit zu erheblichen Herzscheidigungen bis zum tödlichen Herzversagen. Die bei den Untersuchungen für das verwendete Kobaltchlorid (CoCl_2) beschriebenen Wirkungen fanden sich bei Co-Histidin qualitativ in gleicher Weise.

Einen starken Anstieg aller Serumlipide beobachteten C a p l a n und Mitarbeiter (1963) bei der intravenösen Injektion von Kobaltchlorid an Hasen. Dabei war die Lipidfraktion, die beständig und am meisten anstieg, die der Triglyzeride. Außerdem wurde parallel mit dem Anstieg der Lipidkonzentration des Serums ein Anstieg der α_2 - und β -Serumglobeline nachgewiesen. Von den Autoren wurde keine Erklärung dieser von Kobalt induzierten Abweichung im Lipidstoffwechsel gefunden.

W e y e r (1963) stellte bei Infusionsversuchen am Kaninchen folgende Ergebnisse fest: das verwendete Chelat Kobalt-Histidin bewirkte eindeutig geringere

Vergiftungserscheinungen als das ebenfalls bei den Versuchen geprüfte Kobaltchlorid. Während der Infusion von Kobalt-Histidin bzw. Kobaltchlorid trat ein Blutdruckabfall ein, der nach $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ deutlicher ausgeprägt war als nach Kobalt-Histidin, wobei der Blutdruck nach der Zufuhr von Kobalt-Histidin meist wieder seine Ausgangshöhe erlangte, während dies nach Kobaltchloridzufuhr nicht beobachtet werden konnte. Unmittelbar nach der Verabreichung von Kobalt trat eine Verminderung der Galle- und Harnproduktion auf, ein Befund, der ebenfalls nach Gabe von $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ auffallender war als nach Kobalt-Histidin. Bei der Untersuchung der verschiedenen Organe wird von der Autorin angegeben, daß die nach 5 Stunden noch nicht aus dem Organismus ausgeschiedene Kobaltmenge sich hauptsächlich in der Leber konzentrierte. Ferner war der Kobaltgehalt in der Leber bei den mit Kobaltchlorid belasteten Tieren durchschnittlich 2,4 mal höher als bei denen, die Kobalt-Histidin verabreicht bekommen hatten. In der Niere, der Milz und im Herzmuskel wurde Kobalt gefunden, dagegen nicht im Gehirn. Das im Blut nachgewiesene Kobalt befand sich ausschließlich im Plasma, so daß darum der Schluß gezogen wurde, daß die Erythrozytenmembran für die beiden untersuchten Kobaltverbindungen in vivo und in vitro nicht permeabel sei. Daneben wurde nachgewiesen, daß der Kobaltanteil dieser beiden Verbindungen die Leberzelle frei passiert und außerdem eine Anreicherung von Kobalt nach Gabe von Kobalt-Histidin in der Lebergalle erfolgte, die nach Zufuhr von Kobaltchlorid nicht eintrat. Die Ausscheidung

beider Substanzen, die sofort erfolgte, geschah hauptsächlich durch den Urin, aber auch durch die Galle, wobei Kobalt-Histidin schneller ausgeschieden wurde als das Kobaltchlorid.

7. Versuche mit intraperitonealer Injektion

D i n g l e und Mitarbeiter (1962) führten Untersuchungen über den Einfluß von Kobaltchlorid (CoCl_2) auf den Stoffwechsel von Rattengewebe in vivo und in vitro aus. Bei Ratten bewirkte die intraperitoneale Injektion von 1,25 mg CoCl_2 lediglich eine leichte Hyperpnoe. Ferner war 21 Stunden nach der Injektion die Atmungsaktivität in der Leber dieser Tiere um etwa 25 % erniedrigt. Nach der intraperitonealen Gabe von 5 mg CoCl_2 wurden die Versuchstiere schnell dyspnoisch, wobei die Leberatmung 15 Minuten nach der Injektion um 25 % erniedrigt war. Der Tod der Tiere trat bei dieser Dosis nach 20 Minuten ein. Co^{++} in Mengen von 5-20 $\mu\text{g/ml}$ hatte keinen Einfluß auf den Stoffwechsel isolierter Rattenorgane. In höheren Konzentrationen war die Atmung herabgesetzt und erreichte bei weiterer Steigerung schließlich einen konstanten Endwert.

Aus der Arbeit von F r a n z (1962), der die Dosen LD_{10} , LD_{50} und LD_{99} von 8 verschiedenen Spurenmetallsalzen - alle mit gleichem Anion als Chloride - an weißen Mäusen bei intraperitonealer Injektion bestimmte, sind für Kobaltchlorid folgende Werte entnommen:

Tabelle 6 Toxizität von Kobaltchlorid bei intraperitonealer Injektion an weißen Mäusen in mg/kg mit 19/20 Wahrscheinlichkeitsgrenzen

	CoCl ₂ · 6 H ₂ O			CoCl ₂		Co ^{II}	
LD ₁	58,0	48,4 - 69,5	31,7	27,9 - 37,9	14,4	12,0 - 17,2	
LD ₅₀	90,0	82,5 - 98,1	49,1	45,0 - 53,5	22,3	20,4 - 24,3	
LD ₉₉	141,0	117,5 - 169,1	76,9	64,1 - 92,3	34,9	29,1 - 41,9	

Die von Bartelheimer (1962) erbrachten Ergebnisse chronischer Vergiftungsversuche, die im Rahmen einer Prüfung der unterschiedlichen toxischen und cyanidantagonistischen Wirksamkeit von Kobaltchelatverbindungen (Co-Histidin und Co_2 -EDTA) nach intraperitonealer Injektion herausgefunden wurden, sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 7 Die Abhängigkeit der Todesart und Herzschiidigung von der Geschwindigkeit des Vergiftungsverlaufes und der Dosierung

Ergebnisse

nach Co_2 -EDTA - Dauerinfusion an urethannarkotisierten Ratten

Zahl der Versuche	Dosierung	Todesart	Todeszeit	EKG-Veränderung
4	1,7 mg/kg · Min.	Atemlähmung	20 Min.	(+)
6	0,9 mg/kg · Min.	Atemlähmung oder Herztod	60 Min.	+
6	0,5 mg/kg · Min.	Herztod	110 Min.	+++

Als wesentliche Zeichen einer Vergiftung wurden die nach einigen Tagen einsetzenden Diarrhöen und Gewichtsverluste von B a r t e l h e i m e r beobachtet. Meist begann das Einsetzen der Diarrhöen am 3.-6. Injektionstag. Obwohl den Tieren Futter und Trinkwasser uneingeschränkt zur Verfügung stand, zeigten sich gleichzeitig mit den bestehenden Diarrhöen Gewichtsverluste. Die Gewichtsverluste traten außerdem auch bei den nicht diarrhöischen Ratten auf. Nach 5-6 Tagen hörte bei den meisten Versuchstieren die Diarrhöe trotz Weiterführung der Kobaltinjektionen wieder auf, worauf eine Gewichtszunahme einsetzte. Bei einem kleineren Teil der Tiere verstärkten sich jedoch die Diarrhöen derartig, daß die Ratten an der durch das Kobalt verursachten Darmerkrankung unter hochgradigem Gewichtsverlust eingingen. Die histologische Untersuchung des Dünn- und Dickdarms ergab ausgedehnte Schleimhautnekrosen, wie sie für eine akute Ausscheidungsenteritis bei Schwermetallen bekannt sind. Keine pathologischen Befunde erbrachte die histologische Untersuchung von Leber, Nieren und Herz. Während der vierwöchigen Nachbeobachtung ließen sich keine Spätschäden der überlebenden Albinoratten nachweisen, ebenso erreichten die Tiere bald wieder ihr anfängliches Körpergewicht.

Von dem schon erwähnten Autoren C a p l a n und Mitarbeiter (1963) wurde ein Anstieg aller Serumlipide auch bei Hasen nach intraperitonealer Injektion von Kobaltchlorid beobachtet.

K n i e r i e m und H e r b e r t z (1969) fanden bei Albinoratten nach einer Gabe von 200-240 mg/kg

Kobaltchlorid innerhalb von 10-15 Tagen mittels intra-peritonealer Injektion durch elektronenmikroskopische Untersuchungen disseminierte oder auch zusammenfließende Herzmuskelnekrosen. Es wurden ausgeprägte Schwellungen der Mitochondrien, Desintegrationen von Myofibrillen, Dilatationen des sarkoplasmatischen Retikulums und des tubulären Systems, Dehiszenzen von Glanzstreifen sowie ein Ödem der Endothelien beobachtet. Es fand sich ein 0,2-0,4 μ großes Partikel in den geschwollenen Mitochondrien, "die bisher nicht bei reiner Hypoxie des Herzmuskels beschrieben wurden". Den photometrisch festgestellten Kobaltgehalt in den Organen Herz, Leber und Niere gibt die Tabelle 8 wieder.

Tabelle 8

Ergebnisse der photometrischen Kobaltbestimmung

Gewicht der Tiere (g)	Dosis Kobaltchlorid	Kobaltgehalt in μ g Co/g Organ		
		Herz	Leber	Niere
287	6 Kontrolltiere	0,17	0,92	0,17
255	2 mal 5 mg	0,5	10,0	7,3
256	2 mal 5 mg	0,5	12,2	9,8
270	2 mal 5 mg	0	11,2	8,9
245	4 mal 5 mg	9,0	29,1	24,4
265	4 mal 5 mg	8,4	25,0	7,0
265	4 mal 5 mg	11,5	37,0	20,7
240	6 mal 5 mg	9,1	24,4	24,1
240	6 mal 5 mg	9,2	57,1	31,3
260	6 mal 5 mg	10,0	43,1	43,2
255	8 mal 5 mg	6,8	36,6	30,8
270	8 mal 5 mg	17,0	13,4	13,8
285	8 mal 5 mg	3,1	37,8	41,4

Während der Gabe von CoCl_2 kam es zu einer signifikanten Verschiebung des Kobalt-Kalzium-Quotienten, die eine schwere Herzmuskelveränderung bewirkte. Diese Ergebnisse bei Albinoratten veranlassen die Autoren zur Folgerung, daß die Kobaltzusätze von etwa 10 mg/l zum Bier, wie sie von Brauereien verwendet wurden (siehe folgenden Abschnitt: Vergiftungserscheinungen beim Menschen) relativ gering waren und nur in den Fällen von chronischem Alkoholismus mit vorgeschädigtem Herzen eine akute Utilisationsinsuffizienz infolge des Kalziumentzugs durch zweiwertige Kobaltionen auslöst haben.

B) Vergiftungserscheinungen beim Menschen

Über die toxischen Wirkungen von Kobalt auf den Menschen ist in der Literatur noch wenig bekannt. Früher wurde das auffällig verbreitete Vorkommen von Lungenkrebs in den Uranbergwerken von Schneeberg und Joachimsthal mit dem Kobalt in Zusammenhang gebracht. In jüngster Zeit erregte eine unter dem Namen "Biertrinkerkrankheit" bzw. "Biertrinkerkrankdiomyopathie" in das medizinische Schrifttum eingegangene Krankheit, die sich als die Folge einer chronischen Kobaltvergiftung herausstellte, die Aufmerksamkeit der Forscher. Vom August 1965 bis April 1966 wurde in der kanadischen Stadt Quebec ein epidemieartiges hepatorenales Syndrom beobachtet, von dem fast nur Männer im mittleren Lebensalter betroffen waren, die jahrelang Bier in großen Mengen konsumiert hatten. Das gleiche Krankheitsbild trat fast gleichzeitig in der amerikanischen Stadt Omaha auf. Es ließ sich nun nachweisen, daß in den beiden Städten der von den Patienten am meisten getrunkenen Biermarke Kobalt zur Stabilisierung des Bierschaumes zugesetzt worden war. Die Verbreitung dieses Leidens stagnierte, als man von dieser Methode der Bierherstellung wieder abging. In Quebec erkrankten 48 Personen, wovon 20 starben. In Omaha gab es 64 Patienten, von denen 30 ad exitum kamen, und das an einem zunächst völlig unerklärlichen Leiden, von dem vermutet wurde, daß es sich um eine Herzerkrankung im Zusammenhang mit einer schweren Ernährungsstörung handele. Bei der stationären Behandlung dieser Kranken wurden Dyspnoe, Tachypnoe und teilweise Orthopnoe mit häufig

vorhandener Tachykardie festgestellt, ferner anhaltende Leibschmerzen, Akrozyanose, protodiastolischer Galopprrhythmus, niedrige Pulsfrequenz und ein niedriger Blutdruck. Weiterhin kam es bei den meisten Patienten zu einer extremen Vergrößerung und kugelförmigen Konfiguration des Herzens, nicht selten von einem Pleuraerguß begleitet. Als weitere Symptome zeigten sich eine erhebliche Einflußstauung und eine ausgeprägte, schmerzhaft Hepatomegalie. Bei den Patienten bestand außerdem eine schwere Azidose, verbunden mit einer erhöhten Aktivität der Serum-Glutamat-Oxalazetat- und Pyruvat-Transaminasen und der Serum-Laktatdehydrogenase. Das EKG zeigte einen Rechtstyp mit und ohne Rechtsschenkelblock, vergrößerte und anomal geformte P-Zacken und einen normalen Sinusrhythmus. Bei der Sektion der verstorbenen Patienten ergab sich, daß der kardialen Dekompensation bei dieser Erkrankung ausschließlich eine Myokarddegeneration zugrunde lag. Makroskopisch erschien das Herz schlaff und von bläßlicher Farbe, außerdem war es vergrößert. Histologisch konnte ein interstitielles Ödem sowie eine Vergrößerung und Nekrose der Myofibrillen festgestellt werden. Eine wesentliche koronarsklerotische Veränderung ließ sich dagegen nicht nachweisen. An der Leber ergab sich histologisch eine stark ausgeprägte nekrotische Veränderung im Zentrum der Leberläppchen infolge hochgradiger Stauung. In den Schilddrüsen wurden epitheliale Hyperplasien gefunden, wie sie aus Tierversuchen als Folge einer chronischen Kobaltvergiftung bekannt sind.

Über die "Biertrinkerkrankheit", die Myokardose-Epidemie bei Biertrinkern berichten in jüngster Zeit Alexander (1969) und Milon und Mitarbeiter (1969), ferner Sullivan und Mitarbeiter (1968) ausführlich.

Akute Fälle von Kobaltintoxikationen sind selten. Von v. Leschke (1933) wurde mitgeteilt, daß ein junger Mann, der in einem engen, nicht lüftbaren Raum mit dem Zerkleinern von Kobalt beschäftigt war, an Magenschmerzen, Aufstoßen und sehr heftigem Erbrechen sowie Hämaturie erkrankte. Die Suche nach Arsen in den Kobaltmaterialien und im Urin des Erkrankten verlief ohne positives Ergebnis, so daß es sich um eine reine Kobaltvergiftung gehandelt haben dürfte.

Aus dem Poison Control Center des New York City Department of Health wurde von Chamberlain (1961) folgender Zwischenfall einer akuten Kobaltvergiftung berichtet. Ein 5 Jahre altes Kind verschluckte 1 dram (= ca. 1,8 g) einer Kobaltchloridmischung, die aus der chemischen Hobbyausstattung des Bruders stammte. Bei der Aufnahme in der Intensivpflegestation des Krankenhauses bestand Nausea, Erbrechen, Tachykardie und eine Temperatur von 102,4 F (= ca. 39° C). Die Mutter des Kindes erzählte dazu, daß das Kind einige Stunden nach der Einnahme spontan erbrochen habe. Im übrigen fiel die Untersuchung des Urins negativ aus; im Differentialblutbild zeigten sich keine Veränderungen und der Kohlendioxidgehalt betrug 44 %. Die Therapie bestand in einer Unterstützung des Kreislaufes und Infusionen. Nach 2 Tagen

Krankenhausaufenthalt ließen die gesamten Symptome nach, und der kleine Patient erholte sich völlig. Bei dieser Gelegenheit wird von dem Autor auch vor dem Risiko des Gebrauchs von Kobalt zu Hause gewarnt. Kobalt wird nämlich häufig als Bestandteil chemischer Hobbyausrüstungen bei chemischen Tricks, wie z.B. unsichtbares Schreiben und Wetterindikatoren verwendet und kann daher auch von Kindern erworben werden. Ein Todesfall durch diese Chemikalie ist dem Poison Control Center bekannt.

D e i c h m a n n und G e r a r d e beschrieben 1964 ebenfalls einen Fall einer akuten Kobaltvergiftung. Bei einem 19 Monate alten Jungen endete die Einnahme von 1 Unze (= 28,35 g) Kobaltchlorid innerhalb von 5 Stunden tödlich. Die Krankheitszeichen bestanden in Erbrechen, Unruhe, Somnolenz und einer auf Lippen und Nagebett beschränkten Zyanose.

In der Pathologie der Berufskrankheiten spielt die Kobaltvergiftung ebenfalls eine Rolle. Von D e r - v i l l é e und seinen Mitarbeitern (1963) wurden hierzu 3 Unterabteilungen der beruflichen Arbeitsbereiche aufgestellt:

1. Bergwerksarbeiten (Abbau der Erze)
2. Metallurgie des Kobalts (Konzentration des Erzes und Extraktion des Metalls)
3. Industrielle Verwendung des Metalls und seiner Salze.

Die Autoren legten in ihrer Untersuchung 5 Gruppen der pathologischen Manifestation der chronischen Kobaltwirkung fest:

1. Ein hämatologisches Syndrom, das sich hauptsächlich auf die auftretenden Polyglobulien bezieht, die sich durch ihre Zusammensetzung und durch eine gleichzeitige Erhöhung des prozentualen Anteils an Hämoglobin auszeichnen. (Eine Anämie mit Lymphozytose tritt bei Arbeitern auf, die mit Arsenkobalt Kontakt haben).
2. Ein Verdauungssyndrom mit folgenden Symptomen: Appetitlosigkeit, Übelkeit, zeitweises Erbrechen und Magenschmerzen. Dies sind Anzeichen, die - wie festgestellt wurde - mit einer bemerkenswerten Beständigkeit bei allen Untersuchungen auftraten.
3. Ein Lungensyndrom, charakterisiert durch Husten, Atemnot, retrosternale Schmerzen, schleimige Reizung der Atemorgane, Anzeichen einer chronischen Bronchitis und in einige Fällen Lungensklerose.
4. Ein Nervensyndrom, bei dem sehr häufig Kopfschmerzen, Hyposmie sowie ein Hypotonus der Muskulatur der unteren Extremitäten festgestellt wurde.
5. Ein dermatologisches Syndrom, das im Laufe der verschiedensten Entwicklungsstufen beobachtet werden kann. Einmal handelte es sich um Ekzemerkrankungen, das andere Mal um Erkrankungen des lichenoiden Typs, was auf eine sehr schwere oder chronische Vergiftung schließen läßt. Die beob-

achteten Fälle von palmarer und plantarer Hyperkeratose werden einer Verbindung von Arsen und Kobalt zugeschrieben. Bei Schleimhautentzündungen wurden häufig Veränderungen der Nasenschleimhaut mit Epistaxis gefunden.

Von der von C o l l e t und Mitarbeiter (1963) zitierten Autorin K o c h e t k o v a wurde über den Fall einer 30-jährigen Frau in der UdSSR berichtet, die 7 Jahre hindurch Kobaltstaub ausgesetzt war und bei der anlässlich der Sektion eine diffuse Lungenfibrose mit emphysematöser Zone und arteriellen Läsionen festgestellt wurde.

Einen Fall tödlich verlaufender, diffuser, interstieller Lungenfibrose mit Cor pulmonale bei einem 38-jährigen Mann beschrieben N e o r a l und K o s a t i k (1965). Der Patient war 10 Jahre lang in der Hartmetallindustrie beschäftigt, davon 15 Monate an staubfreien Arbeitsplätzen. Der Krankheitsverlauf erstreckte sich über 3 Jahre. Es handelt sich um den ersten in der CSSR beobachteten Fall dieser Art von Pneumokoniose und um den 7. sezierten Fall, der überhaupt veröffentlicht wurde. Spektrophotometrisch wurde im Lungengewebe eine erhöhte Menge Kobalt (insgesamt 35 μg %) nachgewiesen.

Laut Angaben des von H e n k e und L u b a r s c h (1930) zitierten Autors M a r g a i n findet man bei Kobaltwäschern, die der chronischen Einwirkung von Kobalt auf die Haut in gewerblichen Betrieben ausgesetzt sind, drei verschiedenartige Hauterkrankungen:

1. eine allgemeine Handtellerhyperkeratose
2. eine siebförmige Beschaffenheit der Haut
3. oberflächliche Geschwüre

Von dem in derselben Arbeit zitierten Autor Oppenheim wurde bei einer Arbeiterin eine Dermatitis mit flacher Geschwürsbildung beobachtet. Die Erkrankung war gekennzeichnet durch follikulär angeordnete, dicht gedrängte, jedoch einzeln stehende hellrote Knötchen.

Nach v. Oettingen (1958) verursachte das Einatmen von Kobaltazetatstaub Nausea, Erbrechen, schmerzhafte Koliken, eine Ätzung der Schleimhäute von Mund und Pharynx und leichte intestinale Blutungen. Die Patienten litten unter einer Schwäche, besonders der unteren Extremitäten, entwickelten eine mäßige Leukozytose und zeigten eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.

Mit den toxischen Wirkungen von Kobalt befaßte sich im deutschsprachigen Raum am eingehendsten Weißbeker. Er berichtet in einer Arbeit aus dem Jahr 1950 über Versuche am Menschen, die einigen Aufschluß über die Verträglichkeit und die Toxizität des Kobalts gaben.

Die orale Gabe von 500 mg Kobaltchlorid in 5 %iger Lösung bewirkte bei einer wenig empfindlichen Versuchsperson nach circa 15-20 Minuten ein deutliches Hitzegefühl im Kopf, verbunden mit einer Rötung des Gesichts. Nach 2 Stunden trat leichte Nausea auf, die

sofort nach dem dann einsetzenden Erbrechen aufhörte. Nach dem Erbrechen bestand für wenige Stunden eine gewissen angenehme Müdigkeit. Damit war das Vergiftungsbild abgeschlossen. Bei einigen empfindlicheren Versuchspersonen lösten Gaben von 300 bzw. 400 mg die gleichen Erscheinungen aus; als Nachwirkung beklagte man hier Kopfschmerz. Eine wenig empfindliche Versuchsperson vertrug 200 mg Kobaltchlorid in 5 %iger Lösung ohne akute Erscheinungen. Als einziges Zeichen einer Wirkung ergab sich nach 4 Stunden eine leichte Diarrhoe. Zwei andere Versuchspersonen zeigten das oben beschriebene Vergiftungsbild bei gleicher Dosis in weniger ausgeprägter Form. Wurde die Gabe über den ganzen Tag verteilt, so fehlten meistens jegliche Erscheinungen. Bei oralen Gaben von täglich 100 ml einer 0,2 %igen Kobaltchloridlösung über die Zeit von 4 Wochen, traten nach W e i ß b e c k e r keinerlei Störungen auf.

Rectal führten 100 mg Kobaltchlorid = 25 mg Co^{++} nach 5 Minuten zu Hitzegefühl im Kopf und Gesichtsrötung, nach 15 Minuten zu leichtem Durchfall. Traten bei enteraler Gabe akute Erscheinungen auf, so äußerten sie sich meist in Nausea, Schweißausbruch, Speichelfluß, Pulsverlangsamung und Blutdrucksenkung. Im ganzen boten die akuten Erscheinungen das Bild einer reinen zentralen Vagusreizung, wie es von den anderen Schwermetallsalzen, vor allem von Eisen, vom Magen-Darmtrakt her ebenfalls ausgelöst wird.

Parenteral werden nach W e i ß b e c k e r Kobaltsalze im allgemeinen besser vertragen. Die oben beschriebenen Vergiftungserscheinungen fehlen bei ent-

sprechender Applikationsweise völlig, was als Zeichen dafür zu werten ist, daß die erwähnten Vaguserscheinungen lediglich durch eine unspezifische Reizung vom Magen-Darmtrakt her ausgelöst werden.

Bei einer intracutanen Verabreichung von Kobaltchlorid konnten keine gewebsschädigenden Wirkungen nachgewiesen werden, sofern die Gesetze der Isotonie und Isohydrie beachtet wurden. Reizerscheinungen traten erst bei Gaben von 0,1 ml 2 %iger Kobaltchloridlösung intracutan auf.

Subcutan wurden 10 mg Kobaltchlorid ohne Erscheinungen vertragen, ebenso auch intramuskuläre Gaben. Bei 20 mg traten ähnliche Nebenerscheinungen auf wie bei intravenöser Gabe.

Das Auftreten von Nebenerscheinungen bei intravenösen Gaben ist nach W e i ß b e c k e r fast ausschließlich von der Injektionsgeschwindigkeit abhängig. Erfolgte die Zuführung von 20-40 mg Kobaltchlorid in 0,5 %iger isotonischer Lösung als Dauertropf innerhalb von 1-2 Stunden, so kam es überhaupt zu keiner Symptomauslösung. Bei der schnelleren Injektion mit einer durchschnittlichen Geschwindigkeit von 1,5-2,0 mg/Minuten traten nach ca. 1-1 1/2 Minuten Gesichtsrötung und stärkeres Hitzegefühl auf mit einem gleichzeitigen Anstieg der Pulsfrequenz und des Blutdrucks, je nach Alter und Gefäßzustand der Versuchsperson. Diese Symptome hielten bei weiterer Injektion nur selten an, meist gingen sie langsam wieder zurück. Wurde dagegen beim Auftreten der ersten Erscheinungen

die Injektion bis zu deren Verschwinden nach 1-3 Minuten abgestoppt, so konnte danach mit derselben Geschwindigkeit weiter injiziert werden. Ein zweiter Schub der beschriebenen Art trat meist unabhängig von der Injektionszeit nach Gabe von insgesamt circa 10-15 mg auf. Nach Beendigung der Injektion waren alle Erscheinungen praktisch wieder verschwunden. Der Blutdruck und die Pulsfrequenz konnten manchmal bis 30 Minuten nachher noch erhöht sein. Selten kam es zu subjektiven Beschwerden wie Kopfdruck, Kopfschmerz, Herzklopfen, präcordialem Schmerz, Magendruck oder leichter Nausea. Erbrechen trat bei gesunden Personen nie auf.

Nach den Beobachtungen von W e i ß b e c k e r kam es bei den intravenösen Gaben von Kobaltchlorid immer zu einem Anstieg des Blutdrucks, mindestens um 15 mm Hg, meistens um 25-30 mm Hg, je nach Injektionsgeschwindigkeit. Dabei stieg der systolische Druck stärker an als der diastolische. Die erste Blutdrucksteigerung ging mit den schon oben beschriebenen subjektiven Erscheinungen parallel. Gingen diese zurück, so sank der Blutdruck nur wenig ab. Wurde zu schnell injiziert (3 mg/Minute), so fiel, wie bei 2 Versuchspersonen beobachtet werden konnte, der vorher stark erhöhte Blutdruck sehr rasch zur Norm und darunter ab; Kollapssymptome traten jedoch nicht auf. Eine mit der Blutdrucksteigerung parallel laufende Erhöhung der Pulsfrequenz von 10-20 Schlägen/Minute ließ sich ebenfalls nachweisen. Spätestens 30 Minuten nach der Injektion waren Puls und Blutdruck wieder normal, meist schon nach 5 Minuten. EKG's, die während der

Injektion geschrieben wurden, waren immer normal, sogar wenn 20 mg in 5 Minuten injiziert wurden. Von Weißbecker wird für diese Kreislauferscheinungen Adrenalin verantwortlich gemacht. Nach Gaben von Kobalt verändert die Adrenalin ausschüttung in erster Linie die Blutverteilung. Sämtliche Depots werden entleert, die zirkulierende Blutmenge, das venöse Angebot und damit das Schlagvolumen und Minutenvolumen erhöht sich, woraus der Blutdruckanstieg resultiert. Die sichtbare periphere Gefäßerweiterung hat nach Weißbecker sicher nichts mit der Adrenalinwirkung zu tun, sondern hierbei soll es sich um eine spezifische Ionenwirkung des Kobalts handeln.

Durch die schnelle Injektion von Kobaltchlorid trat auch eine deutliche Veränderung der Atmung ein. Eine Steigerung der Atemfrequenz und eine Zunahme des Atemvolumens, die durch eine außerordentliche Tiefe der Atemzüge auffiel, ließ sich bei den Versuchen am Menschen nachweisen. Diese Veränderung des Atemtyps war durch den Willen der Versuchsperson in keiner Weise zu beeinflussen. Wie in den Tierversuchen ist auch beim Menschen die Wirkung des Kobalts auf das Blutbild die wichtigste Eigenschaft dieses Metalls.

VI. Therapie der Kobaltvergiftung

=====

M o e s c h l i n empfiehlt in seinem Buch "Klinik und Therapie der Vergiftungen" (1952) bei Kobaltintoxikationen den therapeutischen Versuch mit "Antidotum metallorum Sauter", einem stabilisierten Schwefelwasserstoff, welcher die meisten Schwermetalle in ungiftige Sulfide überführe. Zudem sollte auch BAL versucht werden, eine Substanz, bei der es sich chemisch um ein 2,3 Dimercaptopropanol ($\text{CH}_2\text{SH} \cdot \text{CHSH} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$) handelt und die sich als wirksames Antidot gegen durch arsenhaltige Gase ausgelöste Schädigungen erwiesen habe.

1. Tierversuche

Die Dosis von 40 mg/kg BAL beschreibt D a l h a m n (1953) als "sicheren, jedoch nur gering schützenden Effekt" bei experimentell ausgelöster Vergiftung durch subcutan verabreichtes Kobaltnitrat an weißen Mäusen. Dabei führte D a l h a m n zwei Versuchsreihen durch. Die subcutane Gabe von Kobaltnitrat allein $\left[(\text{CoNO}_3)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O} \right]$ und ihr Ergebnis ist in Tabelle 9 dargestellt, die nach gleichzeitiger intraperitonealer Injektion von BAL zeigt die veränderte Sterblichkeitsziffer in Tabelle 10.

Tabelle 9

8 Tiere in jeder Reihe		Subcutane Verab- reichung von Kobalt	
Dosis mg/kg	Verendete Tiere	Dosis mg/kg	Verendete Tiere
20,0	0	35,0	3 2 nach 24 Std. 1 nach 48 Std.
22,5	0	36,0	6 5 nach 24 Std. 1 nach 48 Std.
25,0	1 nach 3 Tagen	37,5	5 2 nach 24 Std. 2 nach 3 Tagen 1 nach 4 Tagen
27,5	1 nach 9 Tagen	38,5	7 nach 24 Std.
30,0	0	40,0	7 5 nach 24 Std. 2 nach 3 Tagen
31,0	3 nach 24 Std.	41,0	8 nach 24 Std.
32,5	1 nach 24 Std.	42,5	8 nach 24 Std.
33,5	4 3 nach 24 Std. 1 nach 48 Std.	45,0	8 7 nach 24 Std. 1 nach 48 Std.

Tabelle 10

8 Tiere in jeder Reihe

Subcutane Verabreichung von Kobalt
+ BAL 40 mg/kg intraperitoneal

Dosis Co mg/kg	Anzahl der verwendeten Tiere	
33,2	0	
34,4	3	2 nach 24 Std. 1 nach 48 Std.
35,7		6 nach 24 Std.
37,0		4 nach 24 Std.
38,4	3	1 nach 24 Std. 2 nach 48 Std.
39,9		7 nach 24 Std.
40,9	7	6 nach 24 Std. 1 nach 48 Std.
42,9		6 nach 24 Std.

Der Unterschied zwischen den beiden Versuchsgruppen beträgt 2,1 mg Co/kg; er ist gering, jedoch statistisch signifikant.

Die Möglichkeit das Pectin der Nahrung als Fixiermittel bei der Kobaltvergiftung anzuwenden, untersuchten

B e z z u b o v und K h a t i n a (1959). Bei den Versuchen wurden an Personen, die beruflich mit Kobalt arbeiteten, pectinhaltige Nahrungsprodukte verabreicht. Die günstigen Ergebnisse könnten nach Meinung der Autoren darauf hinweisen, daß das Pectin sich für diesen Zweck erfolgreich anwenden lasse.

Eine deutlich positive Wirkung von $\text{Ca Na}_2 \text{ EDTA}$ auf den Verlauf von Kobaltvergiftungen wiesen E y b l und Mitarbeiter 1959 in Tierexperimenten nach. In den Versuchen wurde Albinoratten subcutan CoCl_2 in subletalen Dosen von 25 und 50 mg/kg verabreicht. Die Urin- und Stuhlproben von 24 Stunden wurden gesammelt und der Kobaltgehalt kolorimetrisch mit Nitroso- β -naphtol bestimmt. Die verabfolgte Dosis von $\text{Ca Na}_2 \text{ EDTA}$ betrug 100 und 300 mg/kg. Nach Meinung der Autoren liegt dem günstigen Verlauf der Kobaltvergiftung bei gleichzeitiger Anwendung des $\text{Ca Na}_2 \text{ EDTA}$ als Therapeutikum in der Hauptsache die Bildung einer relativ nicht toxischen Komplexverbindung $\text{Co Na}_2 \text{ EDTA}$ zugrunde, die sich im Urin der Albinoratten nachweisen ließ. Die positive Wirkung von $\text{Ca Na}_2 \text{ EDTA}$ besteht vermutlich in der Hemmung der durch Kobalt verursachten Polyglobulie und im Schutz des Tieres gegen letale Dosen. Auf die Kobaltausscheidung aus dem Organismus durch den Urin hat $\text{Ca Na}_2 \text{ EDTA}$ nach E y b l und Mitarbeiter allerdings keinen signifikanten Einfluß.

D e r v i l l é e und L a z a r i n i beschrieben 1961 den positiven Einfluß von Chelatbildnern bei der experimentellen Vergiftung mit CoCl_2 . Dabei bestand die perorale Zufuhr von CoCl_2 bei Meerschweinchen in

Dosen von 30 und 40 mg pro Tag und pro Kilogramm/Körpergewicht. Die Verabreichung der Chelatbildner (Na_2EDTA und Ca EDTA) erfolgte durch subcutane Perfusionen nach den klassischen Vorschriften, nämlich in Kuren von 5 aufeinander folgenden Tagen, zwischen die Ruhepausen von 4 bis 7 Tagen eingeschoben waren. Die täglich injizierte Menge während etwa 1 Stunde betrug 21 mg. Als wichtigster Befund in Bezug auf die Überlebenschance ergab sich, daß die mit Kobalt vergifteten und mit einem Chelatbildner nicht behandelten Meerschweinchen nach 27 bis 40 Tagen verendeten, die mit einem Chelatbildner behandelten Tiere dagegen selbst 120 Tage nach dem Versuchsbeginn noch lebten. Weiterhin zeigte sich hinsichtlich des Gewichts der nicht behandelten Tiere eine gleichmäßige Abnahme bis zu deren Tod, während sich die Gewichtskurven der mit einem Chelatbildner behandelten Meerschweinchen wenigstens am Anfang normal verhielten. Ebenso lösten die Chelatbildner eine Schutzwirkung hinsichtlich des Wachstums aus, da bei vergifteten, jedoch mit einem Chelatbildner behandelten Weibchen die Entwicklung einer Gravidität zu beobachten war. Bei den behandelten Tieren ließ sich auch eine gute Schutzwirkung der Chelatbildner bezüglich der Diurese nachweisen, die mit den normalen Diuresewerten der Kontrolltiere vergleichbar ist. Bei den unbehandelten vergifteten Tieren dagegen trat zu Anfang des Versuchs eine vorübergehende Zunahme der Diurese auf, die später zu einer progressiven Oligurie bis zur völligen Anurie führte.

Auch im Bereich hämatologischer Faktoren ließen sich Unterschiede aufzeigen. Bei den nicht behandelten

Tieren beobachteten D e r v i l l é e und L a z a r i n i eine ansteigende und in einigen Fällen intensive Polyglobulie, bei den behandelten Tieren dagegen nur eine flüchtige Zunahme der Polyglobulie mit häufigem Absinken auf den Normalwert, zumeist in Abhängigkeit von der zeitlichen Dauer der Perfusion des Chelatbildners. Eine Leukopenie mit relativer Polynukleose war bei den mit einem Chelatbildner behandelten Meerschweinchen nicht zu finden. Bezüglich des Hämoglobins traten bei den nicht behandelten Tieren Hämoglobinwerte auf, die progressiv 130 bis 137 Prozent erreichten. Die behandelten Tiere dagegen hatten einen Hämoglobinwert, der zwischen 90 und 110 Prozent schwankte, wobei interessanterweise festzustellen war, daß die Abnahme des Hämoglobingehaltes mit der Zeitdauer der Perfusion der Chelatbildner zusammenhing, was eine zackige Kurve ergab, die die Autoren als "en toit de maison" (Hausdach) bezeichneten.

In einer anderen Arbeit aus dem Jahr 1962 weisen D e r v i l l é e und H e r a u t gleichfalls auf die positive Wirksamkeit von Ca EDTA bei experimentellen oralen Kobaltvergiftungen hin. Ein ähnlicher Erfolg bestätigte sich jedoch bei Versuchen mit Tieren, die der Einwirkung von Kobaltstaub ausgesetzt worden waren, nicht.

Die beschleunigte Elimination von Kobalt aus dem Organismus bei Versuchen an Kaninchen hat W e y e r (1963) bei Gaben von Ca EDTA Na₂ beschrieben.

2. Therapeutische Maßnahmen beim Menschen

Bei Kobaltvergiftungen beim Menschen raten B a r i e und W i l s o n (1962) wiederum zu Infusionen von 12 Stunden Dauer mit 500 mg Ca EDTA in 250 bis 500 ml isotonischer Glukoselösung.

Auch D e i c h m a n n und G e r a r d e (1964) nennen Ca EDTA ein wirksames Antidot bei akuten experimentellen Kobaltintoxikationen. Bei menschlichen Vergiftungsfällen empfehlen die Autoren die Anwendung von Ca EDTA in einschleichenden Dosen von 15 bis 25 mg/kg i.v. in 12-stündigem Abstand für die Dauer von 2 Tagen. Nach einem Intervall von 3 bis 7 Tagen kann die Behandlung, falls noch nötig, in der dem Patienten zuträglichen Dosis wiederholt werden.

Hinsichtlich der toxischen Nebenwirkungen im Verlauf therapeutischer Maßnahmen mit Kobaltpräparaten wird die Einstellung der Therapie mit diesen auf das Hämatin wirkenden Stoffen empfohlen, worauf mit Wahrscheinlichkeit eine vollständige Rückbildung der Vergiftungssymptome innerhalb von 2 Wochen bis 2 Monaten eintrete.

Vor einer länger als 3 Tage dauernden Behandlung und vor höheren Ca EDTA Dosen warnen D e i c h m a n n und G e r a r d e, da Ca EDTA überdosiert schwere Schädigungen der Nierentubuli verursacht. Ferner soll Ca EDTA bei oral verursachter Intoxikation nicht ebenfalls oral verabreicht werden, und Ca EDTA nicht auf mit dem Gift kontaminierte Haut gebracht werden.

Als Behandlung von Kobaltintoxikationen nach peroraler Aufnahme empfehlen L u d e w i g und L o h s (1966) die sofortige Gabe von warmer Kochsalzlösung (1 Eßlöffel auf 1 Glas Wasser) und das Erbrechen sowie eine Magenspülung mit Aktivkohlezusatz noch vor dem Eintritt von Resorptionserscheinungen. Außerdem ist Natrium sulfuricum (1 bis 2 Eßlöffel auf 1/4 bis 1/2 l lauwarmen Wassers) als Laxans zu verabreichen. Einen möglichen Erfolg als Antidot messen L u d e w i g und L o h s dem Natrium- bzw. Kalziumthiosulfat oder Ca Na_2 EDTA (z.B. als "Calzium Weiß") bei.

VII. Kobaltallergie

Die Erforschung der Kobaltallergien in jüngerer und jüngster Zeit haben insgesamt die Ansicht wiederlegt, daß Kobalt "als Ekzemursache in der Gewerbedermatologie nur ausnahmsweise eine Rolle" spiele (B u r c k h a r d t, 1962). Es erwies sich vielmehr, daß bestimmte Berufsgruppen durch besondere Hauterkrankungen bedroht sind, worunter das Kobalteczem vorne steht.

B a n d m a n n und F u c h s (1963) wiesen Kobaltsulfat durch epicutane Tests (Läppchenprobe) als ein

nicht selten vorkommendes Ekzematogen nach. Die allergene Wirkung von Kobalt ist in der Berufsnoxe Zement überaus häufig anzutreffen. Der Kobaltgehalt im Zement wird von ihnen mit 0,05 mg % angegeben, und diesen Befund bestätigen auch die Angaben von S c h a u l o w und Mitarbeiter (1965).

Tabelle 11

Berufsnoxe: Zement

Beruf	Reaktionen auf		
	Kobaltsulfat überhaupt	Kobaltsulfat und Kalium- bichromat	Kobaltsulfat und Nickel- sulfat
Maurer	11	9	--
Bauhilfsarbeiter	6	5	--
Fliesenleger	2	2	--
Bauingenieur	1	1	--
Rentner (früher Maurer)	2	1	--
Steinmetz	1	1	--
Landwirt	1	1	--

Die Untersuchungen an Zementekzematikern zeigten als Ergebnis, daß die Gruppenallergie, bestehend aus den gekoppelten Bichromat- und Co-Salzallergien häufiger auftritt als die von Kobalt und Nickel (Strumpfband-ekzem).

Die in der Literatur hervorgehobene Tatsache, daß akute Dermatitis und Ekzeme bei Arbeitern der Zementgewinnung seltener sind als bei Beschäftigten der Zementverarbeitung (Bau- und Betonarbeiter) wird im Rahmen ekzematöser Zementdermatosen und der Kobaltallergie von S c h a u l o w und Mitarbeiter (1965) erneut betont. Zunächst wurde die Zementanalyse von 21 Proben eines südbulgarischen Zementwerks vorgenommen. Sie ergab das Vorhandensein der Metalle in folgenden Mengen:

Chrom	0,8	-	8,3 mg %
Kobalt	0,49	-	12 mg %
Nickel	0,076	-	1,4 mg %

Entsprechend erbrachten von den ekzemerkrankten Zementarbeitern eine positive epikutane Chromreaktion 37,1 % gegenüber 6 % chrompositiven Kontrollpatienten. Die Testung von 342 Arbeitern einer Fabrik für Eternitröhren mit Kobaltchlorid zeigte von 16 Ekzempatienten 2 positive Fälle (12,5 %). Mithin steht dieser Befund an positiver Kobaltreaktion bei Ekzematikern hinter den höher liegenden Prozentsätzen anderer Autoren zurück; er deckt sich aber mit den Angaben von P i r i l ä (1962) über die Seltenheit der positiven Kobaltreaktion bei Zementekzematikern.

Während die positive Reaktion auf Nickelsulfat einen Fall unter 16 Ekzematikern aufwies, blieben auch die gruppenallergenen Patienten (Cr, Co und Ni 1 Patient) unter den sonst in der Literatur vermerkten Hundertsätzen.

P i r i l ä und G e i e r (1964) untersuchten die Kobaltallergie bei Porzellanarbeitern, die überwiegend mit feuchter Porzellanmasse zu tun hatten. Dieser Masse waren verschiedene Kobaltverbindungen in geringen Mengen zum Ausgleich der durch Eisenoxyd verursachten gelblichen Farbe zugesetzt worden. Von 56 Ekzematikern waren 50 nur mit diesem der Porzellanmasse beigementen Kobalt in Berührung gekommen, während die restlichen Patienten zugleich auch noch mit Kobaltfarben beruflich zu schaffen hatten.

Tabelle 12

Auslösende Ursache der Kobaltüberempfindlichkeit	Anzahl der Patienten
Feuchte Porzellanmasse	47
Unglasierte Waren	3
Glasur oder Farben	6

Tabelle 13

Lokalisation der Ekzeme	Anzahl der Patienten
Hände und Arme	56
Gesicht	17
Hals	7
Handteller	2
Sonstiges	9

Auch diese beiden Autoren konstatierten neben der Kobaltallergie auch noch eine Sensibilisierung durch Nickel bei 12 Patienten, von denen wiederum 5 ein Strumpfbandekzem hatten. Das Vorkommen von Nickelallergie bei Porzellanarbeiterinnen (7 Fälle) hat bisher keine bekannte Ätiologie. B a n d m a n n und F u c h s halten es für durchaus möglich, daß die Nickelallergie durch Spuren von Nickel, das in den der Porzellanmasse beigemengten Kobaltverbindungen - eine Analyse ergab 0,4 % Ni - enthalten ist, bewirkt wurde.

Eine über mehrere Berufsnoxen ausgedehnte Untersuchung von beruflich bedingten Dermatosen legte B o w s z y c (1965) vor. Sein Interesse galt den Chrom-, Kobalt- und Nickelverbindungen in ihrer gruppenallergenen Wirkung bei Bau- und Metallarbeitern sowie bei Beschäftigten der Leder- (Gerberei) und Fettindustrie (Margarineherstellung).

Die Tests ergaben, daß Bichromate und Kobaltsalze die Grundsubstanzen sind, die das Zementekzem bei den Bauarbeitern auslösten. Wie die Tabelle zeigt, überwiegen in Gruppen auftretende Allergien diejenigen gegen Kobalt und Chrom sowie Chrom, Kobalt und Nickel.

Bei den Metallberarbeitenden unterschiedlichster Branchenzugehörigkeit wiesen 50 % aller Patienten mit Chromallergie eine gleichzeitige Kobaltsensibilisierung (8 von 16 Patienten) auf, während sich 3 Fälle durch eine Koppelung einer Chrom- und Nickelallergie auszeichneten.

Von 71 Patienten der Lederindustrie, insbesondere Gerbereiarbeiter, reagierten 7 positiv auf Kobaltverbindungen, 9 auf Bichromate und 8 auf Nickelverbindungen.

Eine Kobaltsensibilisierung ließ sich unter 13 Ekzematikern der Fettindustrie in 3 Fällen nachweisen; weitere 3 Patienten reagierten allergisch auf die Kombination Kobalt und Nickel, während 9 Kranke eine Sensibilisierung durch Nickelkontakt verrieten.

Die Kobaltallergie wird außer durch den Lappchentest auch noch auf dem intradermalen Weg der Injektion festgestellt. Kobaltsalze provozieren eine ähnliche Reaktion wie beim positiven Ausfall des Tuberkulintests. Die Untersuchung von M a r c u s s e n (1963) vermerkt als Reaktion auf Kobaltchlorid eine rote Anschwellung, bald ödematös, bald papulös, die nach unterschiedlicher Zeit verschwindet. Die Pathogenese dieser Reaktion ist unbekannt. Es galt die mögliche Wir-

kung dieser Phänomene auf die Ergebnisse der allergisch verspäteten Reaktion festzustellen und zu studieren, ob diese auf die Diagnose der Kobaltallergie angewendet werden kann. Der Autor hält die papulöse Reaktion auf eine Kobaltchloridlösung von 10^{-4} - wenn diese 48 bis 96 Stunden nach der Injektion abgelesen werden kann - für einen zuverlässigen Test einer Kobaltallergie.

Mit intradermalen Tests auf Kobalt, Nickel und Chrom befaßte sich auch die Arbeit von F r e g e r t und R o r s m a n (1963). Dabeu wurden die Exsudate auf basophile Leukozyten hin untersucht, und zwar einerseits die bei Anwendung des Cantharidins auf die intracutane metallische Testreaktion, andererseits auf die normale Haut. Die Konzentration der basophilen Leukozyten war im allgemeinen höher im Exsudat der Blasen der Testreaktionsseite im Vergleich zu jenem im Blasenexsudat der normalen Haut.

Tabelle 15 Relative Zahl der basophilen Leukozyten in
den durch Cantharidin hervorgerufenen Blasen
auf intradermalen Testreaktionen und
auf normaler Haut

Allergen	Patient	Basophile in den Allergen-Cantharidin- blasen (in %)	Basophile in den Cantharidinblasen (in %)
Nickel	1	5,2	0,0
	2	7,6	0,4
	3	22,0	0,1
	4	6,5	0,7
	5	0,8	0,0
	6	16,2	0,6
Kobalt	1	2,0	0,0
	5	6,4	0,0
	6	16,5	0,6
Chromate	4	14,2	0,7
	7	4,4	0,0
	8	4,4	0,0
	9	0,7	0,0
	10	2,5	0,6
	11	9,4	0,4
	12	1,1	0,5
	13	5,0	0,4
	14	2,1	0,1
	15	0,4	0,3
	16	9,6	0,6
	17	0,0	0,0

Einen besonderen Fall von Kobaltallergie infolge Sensibilisierung durch kobalthaltige Granatsplitter beschrieben N ü r n b e r g e r und A r n o l d (1969). Der Patient erlitt 1942 eine Granatsplitterverletzung im linken Schulter-Armbereich. Als Folge einer Kobaltallergie traten bei ihm nach 25 Jahren recidivierende Quincke-Ödeme im Gesicht auf. Die Autoren erklärten die Kobaltallergie als durch langsame Abgabe von Kobaltionen bedingt. Als dann nach zweimaliger Injektion von "Kobalt-Ferrlecit" der Kriegsversehrte monatelang an persistierenden Periorbital-Ödemen zu leiden begann, wurde dies als eine "Kobalt-überschwemmung des Organismus" von den Autoren gedeutet und so benannt. Der Patient klagte zeitweilig über auftretende Doppelbilder, die als ödembedingte Achsenverschiebung bei normalem Augenbefund durch fachärztliche Untersuchung erklärt wurde.

VIII. Cancerogene Wirkung des Kobalts

=====

Versuche, denen es um den Nachweis der cancerogenen Wirkung des Kobalts geht, sind bisher in auffallend geringer Anzahl veröffentlicht worden. Der Gegensatz zu den zahlreichen Publikationen über therapeutische oder toxikologische Fragestellungen kann nicht übersehen werden. Die Ursachen für diesen Sachverhalt mögen vielschichtig sein; sie gründen gewiß darin, daß sich die Krebsforschung in ihren Anfangsstadien befindet und sich als außerordentlich schwierig darstellt, zum anderen wohl aber auch darin, daß im toxikologischen Bereich die Fragestellung nach dem Resultat dominiert, das von Dosis und Überdosis bestimmt oder doch geprägt ist.

Die Experimente mit Blick auf die cancerogene Fragestellung haben eine völlig anders aufzufassende zeitliche Komponente. Die bisherigen Arbeiten über die cancerogene Eigenschaft von Kobalt berichten ausschließlich über Versuche an Tieren. H e a t h (1960) führte an Ratten Experimente durch, wobei er pulverisiertes, spektrographisch reines Kobalt in die Oberschenkelmuskulatur der Tiere einspritzte. Es traten daraufhin regelmäßig als charakteristisch anzusehende maligne Tumoren auf; sie entstammten zumeist dem Muskelgewebe selbst. Der kreberzeugende Prozess verläuft anscheinend primär als ein ausgedehnter und sukzessiver Zusammenbruch der differenzierten Muskelfasern in undifferenzierte Myoblasten; sekundär erst vollzieht sich die Umwandlung einiger dieser Myobla-

sten in maligne Varianten. Die Tumoren waren Rhabdomyosarkome, Rhabdomyofibrosarkome, eine vielgestaltige Form und Fibrosarkome; sie hatten sich zwischen 5 und 12 Monaten nach der Injektion eingestellt.

Ähnliche Experimente führten G i l m a n und R u c k e r b a u e r (1962) durch. Auch hier wurde ausschließlich intramuskulär pulverisiertes Kobaltoxyd injiziert und damit in 50 % der Fälle ein örtliches Auftreten von Tumoren, Rhabdomyosarkomen, bei Ratten erreicht. Bei Mäusen sind die Versuche mit Kobaltoxyd dagegen völlig negativ verlaufen.

Versuche an Ratten unternahm auch H u e p e r (1962). Er beobachtete, daß Kobalt, in subcutanes Gewebe implantiert, die Bildung eines Sarkoms hervorruft, das sich an der Stelle der Metallablagerung ansetzt. Nach diesen Versuchen warnt der Autor nachdrücklich vor dem freien Handel mit Präparaten, die dieses Metall als Bestandteil enthalten, dies umsomehr, da Kobalt wesentlich in Vitamin B₁₂ eingeht.

IX. Diskussion und Zusammenfassung

Kobalt kommt als Spurenelement in Pflanze, Tier und Mensch vor. Für den Menschen hat es seine größte Bedeutung durch die Entdeckung des Vitamin B₁₂, der bedeutendsten metallorganischen Verbindung des Kobalts, erlangt, während es vorher bis in die Neuzeit hinein nur als Farbstoff zur Erzeugung einer Blaufärbung im Glas (Kobaltglas) eine Rolle spielte.

Das Hauptindikationsgebiet für die Verwendung von metallischem Kobalt als Heilmittel ist die Anämie in ihren verschiedenen Formen, Es hat sich gezeigt, daß Anämien, die auf Eisen- oder Vitamin B₁₂-Substitution allein nicht ansprechen, bei Gabe von Kobaltpräparaten eine positive Reaktion aufweisen. Als ätiologisch gemeinsamer Faktor dieser verschiedenen Erkrankungen schälte sich eine Eisenverwertungsstörung beim Häoglobinaufbau heraus.

W e i ß b e c k e r konnte eine Vermehrung der Erythrozyten, des Hämoglobins, der Retikulozyten und des erythropoetischen Knochenmarks samt einer leicht reversiblen Polyglobulie nach Kobaltverabreichung nachweisen. Die von W e i ß b e c k e r als Aredoxie aufgefaßte Ursache der erythroplastischen Kobaltwirkung wird nach M a r q u i n e z - I s a s i und anderen Autoren darauf zurückgeführt, daß Kobalt durch eine vermehrte Erythropoietin-Bildung die Erythropoese steigert.

Die Ergebnisse bei experimentell in Tierversuchen

erzeugten Anämien (Eisenmangelanämie, Infekt- und Tumoranämie) zeigen einen Hämoglobinanstieg, der sich direkt proportional zu der angewendeten Kobaltdosierung verhält. Es muß allerdings hinzugefügt werden, daß ein Einfluß auf den Tumor und die Mortalität nicht zu bestehen scheint.

Eine deutliche gefäßerweiternde Wirkung des Kobalt konnte durch D a l h a m n und L i n d g r e n nach intravenöser Kobaltzufuhr bei Versuchen an Katzen nachgewiesen werden.

Über eine potenzierende Wirkung von Kobalt auf einige Antibiotika wie Penicillin, Oxytetracycline, Tetracycline-Oleandomycin und Colistin bei verschiedenen geprüften Bakterienarten finden sich Hinweise bei N a r a n j o und d e M o r e n o sowie bei Simon.

Hervorzuheben ist auch der positive Kobalteffekt auf den Antitoxintiter bei Gasbrand.

In mehreren Arbeiten werden die Versuchsergebnisse bezüglich der erfolgreichen Verwendung von Kobaltverbindungen als Antidot bei Vergiftungen beschrieben. Bei den in Tierversuchen erzeugten Vergiftungen handelte es sich um: Blausäure-, Alkylphosphat-, Kohlenmonoxyd- und Stickstofflostvergiftung.

Die therapeutische Anwendung beim Menschen findet heute überwiegend mit organischen Kobaltkomplexverbindungen kombiniert mit Eisen- bzw. Kupfergaben statt. Nach S i m o n, der über Behandlungserfolge mit dem Präpa-

rat "Kobalt-Ferrlecit" berichtet, wird eine Dosierung von 5 mg Co oral und 1 mg i.v. als optimal angesehen. Weitere von verschiedenen Autoren untersuchte spezielle Präparate sind: "Vitaferri cum cobalto", "Cobaltyl", "Koamid", "Kobalt Nr. 9", "CCF 37".

Neben den positiven Wirkungen von Kobalt auf die Blutbildung bei eisenrefraktären und Vitamin B₁₂-resistenten Anämien sind erfolgreiche Behandlungsergebnisse bei Leukopenie nach Strahlen- oder chemotherapeutischer Behandlung, sowie bei konstitutioneller, erblicher Elliptozytose und bei Morbus Bechterew mit auffallender, subjektiver Besserung des Allgemeinbefindens beschrieben. Bemerkenswert ist auch der Behandlungserfolg bei einer seltenen echten Red-Cell-Aplasie mit Kobaltchlorid über einen Zeitraum von 6 Jahren ohne erkennbare Nebenwirkungen.

Von V e r g a n i und anderen Autoren wurde die vasodilatorische und hypotensive Wirkung des Kobalts beim Menschen untersucht; in einem Fall mit diabetischer Arteriopathie berichtet V e r g a n i sogar über die Heilung einer Gangrän an der Ferse, die er ausschließlich dem Kobaltbenzsulfat zuschrieb.

Ferner wird die erfolgreiche Behandlung bei 2 Patienten mit Anämie bei Morbus Addison-Biermer und einem Fall von akuter intermittierender Porphyrie mit kombinierter Kobalt-Eisen-Applikation vorgestellt. Im Falle des an Porphyrie erkrankten Patienten konnten durch die über 4 Jahre anhaltende Behandlung alle schweren Anfälle unterdrückt und der Patient in einem

arbeitsfähigen Zustand gehalten werden.

Von K o t w i c a und P a w l i k o w s k i wurde der Versuch unternommen, Erkrankungen des Hypothalamus, die mit Polydipsie und Polyurie einhergehen, mit einem "C-Cobalt"-Präparat (Kobaltchlorid mit Ascorbinsäure) zu behandeln; in 4 Fällen von 6 Patienten wurde eine Besserung erzielt.

Nach S h l o p a k und K u s h i r kam es bei der Behandlung des primären Glaukoms mit kobalthaltigen Präparaten (Vitamin B₁₂ und 2 %iges Kobaltchlorid) zu einer Verbesserung der hämodynamischen Werte, der Sehfunktion und bei einem Teil der Patienten zu einer Verringerung des Augenbinnendrucks.

Kritik am Nutzen der Kobalttherapie wird von B e t k e sowie von K a s a d und Mitarbeiter geäußert.

Als Kontraindikationen einer Kobalttherapie gelten: Anämieen bei Erkrankungen der kobalt- und eisenspeichernden sowie ausscheidenden Organe (G r a n z und S c h u l z). Bei Parenchymkrankungen der Leber und der Nieren ist die parenterale Applikation der Schwermetalle Kobalt und Eisen grundsätzlich kontraindiziert.

Durch langanhaltende Kobaltgaben kommt es zu einer Kobaltkonzentration, die der normalen Zelltätigkeit abträglich ist und erkennbare Organstörungen zur Folge hat. So treten, wie von verschiedenen Autoren sowohl in Tierversuchen als auch an kindlichen Patien-

ten beobachtet wurde, Wachstumsstörungen auf, die zu einem Teil in der Blockierung der Zellatmung und einer Störung des intermediären Stoffwechsels ihre Ursache haben.

Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen wurden von vielen Autoren nach Verabreichung von Kobalt als negative Wirkungen genannt, wobei die Erscheinungen nach Gaben von anorganischen Kobaltverbindungen gravierender sind als bei organisch gebundenem Kobalt.

Bei älteren Patienten traten bei länger anhaltender Kobaltapplikation Claudicatio und Angina pectoris - Anfälle auf (C r o s b y).

Jede Kobaltanwendung scheint bei Erreichung einer bestimmten Dosierung das Gegenteil der angestrebten Wirkung zu bewirken, wie aus einer reversiblen Hemmung der Erythropoese hervorgeht.

Eine Störung der Blutgerinnung führen T a u b e und Mitarbeiter auf die Hemmung der Fibrinpolymerisation durch parenteral zugeführte Kobaltverbindungen zurück, wie in Tierversuchen nachgewiesen werden konnte.

Einen Anstieg des Blutzuckergehaltes stellte Schleissner nach Verabreichung von hohen Kobaltdosen bei Tieren fest. Der Autor hält es für möglich, daß ein bestehender leichter Diabetes durch die Zufuhr von Kobalt infolge therapeutischer Indikation verschlimmert werden kann, während er die üblichen geringen Dosen bei Nichtdiabetikern für ungefährlich hält.

Die Entstehung einer Struma als Nebenwirkung der Kobalttherapie bei anämischen Erkrankungen wird von mehreren Autoren (Reimold; Rottke; Chamberlain; Washburn und Kaplan; Sederholm und Mitarbeiter) beschrieben. Washburn und Kaplan warnen wegen des Risikos einer Strumaentwicklung vor der Verabreichung von Kobalt an Kinder, da nach ihrer Meinung Kobalt einen zugrundeliegenden, erblichen Defekt im Schilddrüsenstoffwechsel aufzudecken und zu verstärken vermag.

Als allgemeine physio-pathologische Wirkungen von Kobalt schälten sich die Einwirkungen auf das vaskuläre und hämatologische System, auf das Nervensystem, die Lungenventilation und die endokrinen Drüsen sowie eine Erhöhung der Peristaltik des Darms heraus; ferner ist die lebertoxische Wirkung des Kobalts zu beachten.

Die zu verabreichende Dosis an Kobalt benötigt einen breiten Schwankungsbereich, um die maximal wirksamen und verträglichen Dosen von den toxischen klar abgrenzen zu können, die sich außerdem noch je nach der Gattung der Versuchstiere unterscheiden.

Über die Toxizitätsprüfung bei peroraler Gabe von Kobalt an Versuchstieren wurde von mehreren Autoren berichtet (Henke und Lubarsch; Waltner und Waltner; Sharkevich; Dervillé und Mitarbeiter; MacLaren und Mitarbeiter; Davis; Andrews; Wiberg und Mitarbeiter). Als Beispiele für die Verträglich-

keit und die Letaldosis seien die Versuchsergebnisse von D e r v i l l é e und Mitarbeiter bei der Verabreichung von Kobaltazetat und Kobaltchlorid an Meerschweinchen und Kaninchen angeführt. Nach oraler Applikation von 30 mg/kg Körpergewicht dieser Kobaltsalze täglich, kam es zum Tod der Versuchstiere, während bei einer Zufuhr von unter 20 mg/kg die Tiere mindestens 6 Monate am Leben blieben und bei Abgabe bis zu 10 mg/kg die Gewichtskurven der Tiere sich nicht veränderten.

Über einen interessanten Fall einer oralen Kobaltvergiftung an Kühen und Schafen berichten Mac L a r e n und Mitarbeiter. Ein Farmer hatte, weil die Gegend für Kobaltmangel bekannt war, die Weiden mit Kobaltsulfat in einer Menge von 907 g pro 4000 m² bestreut. Zudem erhielt jedes Tier einen Teelöffel Kobaltsulfatkristalle in 280 ml Wasser gelöst. Auf Grund des hervorragenden Gedeihens der Tiere beschloß der Farmer die Behandlung mit erhöhten Kobaltdosen nach 4 Monaten nochmals durchzuführen. Daraufhin kam es schon am folgenden Tag zu einem rapiden Einsetzen von Krankheitssymptomen (Appetitverlust, Durst, Apathie und Äußerung von Schmerzenslauten) und später zum Verenden etlicher Tiere (17 %). Die nachträglich berechneten Kobaltmengen, die jedes Tier somit erhalten hatte, beliefen sich auf 18,3 bis 28 g hydratisiertes Kobaltsulfat, was 4000 bis 6000 mg elementarem Kobalt entspricht. Die Tiere hatten also das 4000-fache der bei kobaltarmen Weiden als normal geltenden täglichen Zusätze von 0,3 bis 1 mg erhalten.

Nach A n d r e w s ist eine Dosis von 15 g Kobaltsulfat pro 45,3 kg Lebendgewicht für Schafe in der Regel tödlich und er äußert im Vergleich zu den Angaben von Mac L a r e n und Mitarbeitern, die ausführten, daß Kobaltgaben zwischen 0,3 g und 1 g/45,3 kg Lebendgewicht für Kühe Letaldosen sind, die Vermutung, daß Schafe größere Mengen von Kobalt tolerieren können als Kühe.

W i b e r g und Mitarbeiter wiesen Herzschiiden bei Ratten durch kobaltreiches Futter nach. Die degenerativen Herzveränderungen bestanden in einem ödematösen Auseinanderweichen der Zellen, Anhäufung von Fetttropfen sowie in einer Abnahme der Myofibrillen mit geringfügiger entzündlicher Reaktion.

Die Vergiftungserscheinungen bei den verschiedenen durchgeführten Tierversuchen mittels Inhalation von Kobaltverbindungen waren den Autoren P a l m e s und Mitarbeiter; D e r v i l l é e und Mitarbeiter; E i c h l e r und Mitarbeiter; H ö b e l und Mitarbeiter zufolge: Pneumonie, Läsionen der Trachea und Lungenödem.

Im Rahmen der Tierexperimente zur Untersuchung der Toxizität von Kobalt wurden weiterhin Versuche mittels endotrachealer Einspritzung, percutaner und subcutaner Kobaltzufuhr unternommen.

Hohe intravenöse Kobaltdosen (25 - 30 mg CoCl_2) führten bei Ratten zu einer zentralen Atemlähmung, erheblicher Kreislaufdepression und in Abhängigkeit von der Vergiftungsgeschwindigkeit zu erheblichen Herz-

schädigungen bis zum tödlichen Herzversagen.

W e y e r stellte bei Infusionsversuchen an Kaninchen fest, daß die Chelatverbindung Kobalt-Histidin geringere Vergiftungserscheinungen bewirkt als Kobaltchlorid.

Versuche von D i n g l e und Mitarbeiter ergaben bei intraperitonealer Injektion von 1,25 mg CoCl_2 eine leichte Hyperpnoe, von 5 mg CoCl_2 eine Dyspnoe mit letalem Ausgang nach 20 Minuten.

Die von B a r t e l h e i m e r erbrachten Ergebnisse chronischer Vergiftungsversuche mittels intraperitonealer Injektion der Kobaltchelatverbindungen Co-Histidin und Co_2 -EDTA bestehen in nach einigen Tagen einsetzenden Diarrhoen und Gewichtsverlusten.

K n i e r i e m und H e r b e r t z wiesen nach intraperitonealen Gaben von 200 - 240 mg/kg Kobaltchlorid an Albinoratten innerhalb von 10 bis 15 Tagen Herzmuskelnekrosen nach.

Unter den wenigen bekannten Vergiftungsfällen beim Menschen erregte die 1965/66 in Amerika und Kanada fast gleichzeitig auftretende, epidemieartige, unter dem Namen "Biertrinkerkrankheit" bzw. "Biertrinkerkardiomyopathie" in das medizinische Schrifttum eingegangene Krankheit Aufsehen. Die Erkrankung, die sich als Folge einer chronischen Kobaltvergiftung durch Kobaltzusätze zur Stabilisierung des Bierschaumes herausstellte, kam wieder zum Erlöschen, als man nach Aufdeckung der Ursache von dieser Methode der Bierherstellung wieder abging.

In der Pathologie der Berufskrankheiten spielt die Kobaltvergiftung ebenfalls eine Rolle. Die betroffenen, beruflichen Arbeitsbereiche gliedern sich auf in:

1. Bergwerksarbeiter (Abbau der Kobalterze)
2. Metallurgie des Kobalts (Konzentration der Erze und Extraktion des Metalls)
3. Industrielle Verwendung des Kobalts und seiner Salze.

Als therapeutische Maßnahmen bei Kobaltvergiftungen wird von der Mehrheit der Autoren die Anwendung der Substanzen Ca EDTA bzw. Na_2EDTA , die in zahlreichen Fällen mit ausreichendem Erfolg geprüft wurden, als wirksames Antidot empfohlen.

Die allergene Wirkung von Kobalt untersuchten B a n d m a n n und F u c h s, S c h a u l o w und Mitarbeiter, B o w s z y c, M a r c u s s e n, F r e g e r t und R o r s m a n. Als Ekzemursache ist Kobalt in der Berufsnoxe Zement (Zementgewinnung, Beton- und Bauarbeiter) überaus häufig anzutreffen. Ferner wurde das Auftreten einer Kobaltallergie bei Beschäftigten in der Porzellanherstellung sowie in der Leder- (Gerberei) und Fettindustrie (Margarineherstellung) vermerkt. Einen besonderen Fall von Kobaltallergie infolge Sensibilisierung durch kobalthaltige Granatsplitter nach einer Kriegsverletzung beschrieben N ü r n b e r g e r und A r n o l d.

Ausschließlich auf Versuchen an Tieren beruhen die aufgeführten Arbeiten über die cancerogene Eigenschaft von Kobalt. Bei allen durchgeführten Experimenten traten an der Stelle der Kobaltapplikation als charakteristisch anzusehende maligne Tumoren auf.

X. Literaturverzeichnis
=====

1. ALEXANDER, C.S.
Cobalt and Heart.
Ann. Intern. Med. 70, 411 (1969)
2. ANDREWS, E.D.
Cobalt poisoning in sheep.
New. Zeal. Vet. J. 13, 101 (1965)
3. ANTAL
Experimentelle Untersuchungen zur Therapie
der Cyanvergiftung.
Physiologische Studien aus Instituten der
Universität Budapest.
Wiesbaden (1895)
4. AUTIO, E., J. SAIKKONEN
Cobalt, copper and iron in anemia associated
with radiotherapy of tumors. Preliminary
communication
Acta Radiol. (Ther.) (Stockholm) 1, 169 (1963)
5. AZARY (1879)
zit. nach Vergani, G., 1959
6. BANDMANN, H.J., G. FUCHS
On cobalt contact allergy, its relation to
bichromate and nickel contact allergy and its
significance in industrial dermatology.
Hautarzt 14, 207 (1963)

7. BARIE, H., B.D.R.WILSON
Calcium disodium edamil in the treatment of
ferrous sulfate poisoning.
J. Am. Med. Assoc. 180, 244 (1962)
8. BARTELHEIMER, E.W.
Analyse der akuten Kobaltvergiftung im
Tierversuch.
Arch. exp. Path. Pharmacol. 243, 237 (1962)
9. BARTELHEIMER, E.W.
Unterschiede der toxischen und cyanidantago-
nistischen Wirksamkeit von Kobaltchelate-
Verbindungen (Co-Histidin und Co₂ EDTA).
Arch. exp. Path. Pharmacol. 243, 254 (1962)
10. BARTELHEIMER, E.W., K.D.FRIEDBERG, L. LENDLE
Chemische Reaktionsmöglichkeiten von Kobalt-
verbindungen als Voraussetzung ihrer Toxici-
tät und Antidotwirksamkeit gegen Blausäure.
Arch. int. Pharmacodyn. 139, 99 (1962)
11. BECKER, D.E., S.E. SMITH
J. Anim. Sci. 10, 266 (1951)
zit. nach Andrews, E.D., 1965
12. BETKE, K.
Anämiebehandlung im Kindesalter.
Mtschr. Kinderheilk. 112, 139 (1964)
13. BEZZUBOV, A.D., A.J. KHATINA
Study of the possibility of utilization of food
pectin as a fixing agent in cobalt intoxication.
Gig. Sanit. 24, 32 (1959)

14. BOISSEAU, J., G. PAULET
The antinitrogen mustard of B₁₂ vitamins
and cobalt.
Bull. Ass. Franc. Cancer 51, 219 (1964)
15. BOWSZYC, I.
Sensitization to chromium, cobalt and nickel
compounds in patients with occupational eczema.
Przegl. Derm. 52, 237 (1965)
16. BRANDT (1735)
zit. nach Ullmann, F., 1930
17. BRUCHMÜLLER
Der Kobaltbergbau in Sachsen bis 1653.
Diss. Leipzig 1897
zit. nach Ullmann, F., 1930
18. BRÜSCHKE, G.
Therapy with iron and cobalt.
Deutsch. Gesundh. 16, 1909 (1961)
19. BUDA, B., M. ARATO, L. VASS
On the treatment of acute intermittent
porphyria.
Orv. Hetil. 104, 1174 (1963)
20. BURCKHARDT, W.
Die beruflichen Hautkrankheiten.
Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten
von J. Jadason, Ergänzungswerk hrsg. von A.
Marchionini Bd. II/1., hrsg. von G. Miescher
und H. Stork
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1962)

21. BUTT, E.M., R.E. NUSSBAUM, T.C. GILMOUR,
S.L. DIDIO, Sister MARIANO
Trace metal levels in human serum and blood.
Arch. Environ. Health 8, 52 (1964)

22. CAJANO, A.
Fol. Med. 34, 8 (1951)
zit. nach Dervillée, P., 1963

23. CAPLAN, R.M., W.D. BLOCK
Experimental production of hyperlipemia in
rabbits by cobaltous chloride.
J. Invest. Derm. 40, 199 (1963)

24. CARLES, J., P. CABROL, J. MAGNY
Cobalt in plants.
Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 43, 1111 (1961)

25. CARTWRIGHT, E., B. TATTING, D. KURTH,
M.M. WINTROBE
Blood 7, 992 (1952)
zit. nach Rothlin, E. und Mitarbeiter, 1956

26. CHAMBERLAIN, J.L.
Thyroid enlargement probably induced by cobalt.
A report of 3 cases.
J. Pediat. 59 81 (1961)

27. CHAMBERLAIN, J.L.
Cobalt and cadmium poisonings.
New York J. Med. 61, 3153 (1961)

28. COLES, B.L., U. JAMES
Arch. Dis. Child. 29, 85 (1954)
zit. nach Reimold, E., 1958
29. COLLET, A., F. LIOT, C. GALLONEDEC, G. ROUSSEL,
I. MARTIN, C. REUET, G. BROUET
Electron microscope study of various cellular
aspects of a pulmonary fibroadematosis with
diffusion disorder.
Rev. Tuberc. et Pneumol. 27, 357 (1963)
30. COPPOLA (1885)
zit. nach Vergani, G., 1959
31. CREUTZ, E., A. STEINHOFF
Prophylaxe der Frühgeborenen mit Kobalt
Ferlecit.
Kinderärztl. Praxis 26, 1 (1958)
32. CROSBY, W.
Blood 10, 852 (1955)
zit. nach REIMOLD, E., 1958
33. DALHAMN, T.
The effect of cobalt on blood pressure,
respiration and mortality and the use of
BAL as antidote.
Acta Pharmacol. (Kbh.) 2, 259 (1953)
34. DALHAMN, T., P. LINDGREN
A vasodilator effect of cobalt.
Cardiologica 23, 451 (1963)

35. DAMASHEK, W.
Panels in Therapy. V. The use of cobalt
and cobalt-iron preparations in the therapy
of anemia.
Blood 10, 852 (1955)
36. DAVIS, K.G.
Trace Elements.
Proc. Conf. Wooster, Ohio, p. 193
Academic Press, New York (1958)
37. DEICHMANN, W.B., H.W. GERARDE
Symptomatology and Therapy of Toxicological
Emergencies; p. 173
Academic Press, New York and London (1964)
38. DERVILLÉE, P., H.J. LAZARINI
The effects of chelators in the course of
experimental poisoning by cobaltous
chloride (I.)
Arch. Mal. Prof. 22, 781 (1961)
39. DERVILLÉE, P., L. HERAUT
Parallel study of disodium calcitetracemate
in experimental poisoning by cobalt salts
and by exposure to their dusts.
Arch. Mal. Prof. 23, 479 (1962)
40. DERVILLÉE, P., L. HERAUT, J. KERMAREC
Study of occupational poisoning by cobalt
and its salts. Clinical data and experimen-
tal research.
Bull. Acad. Nat. Med. (Paris) 147, 408 (1963)

41. DINGLE, J.T., J.C. HEATH, M. WEBB, M. DANIEL
Die biologische Wirkung von Kobalt und anderen Metallen.
Biochem. Biophys. Acta (Amst.) 65, 34 (1962)
42. DUCLA-SOARES, A., M. MOREAU
Die Kobalt-Eisen-Therapie bei gewissen Hämopathien.
Ärztl. Forschung 12, 376 (1958)
43. EICHLER, O., D. MAROSKE, M. HÖBEL, K. WEGENER
Z. biol. Aerosol-Forsch. 13, 535 (1967)
zit. nach Höbel, M. und Mitarbeiter, 1969
44. EIKERMANN, H.
Schweiz. Apoth.-Ztg. 34, 355 (1956)
zit. nach Marquinez-Isasi, M., 1960
45. ELY, R.E., K.M. DUNN, C.F. HUFFMANN
J. Anim. Sci. 7, 239 (1948)
zit. nach Mac Laren, A.P.C., 1964
46. EYBL, V., J. SYKORA, Z. KÜCHER
EDTA and cobalt poisoning.
Cesk. Fysiol. 8, 331 (1959)
47. FALKMER, S., F. KNUTSON, G.E. VOIGT
On the cobalt-concentrating ability of pancreatic islet tissue.
Diabetes 13, 400 (1964)

48. FILMER, I.F., E.I. UNDERWOOD
Australian Vet. J. 13, 57 (1937)
zit. nach Mac Laren, A.P.C., 1964
49. FISHER, J.W., B.L. ROH, C. COUCH,
O.W. NIGHTINGALE
Influence of cobalt, sheep erythropoietin
and several hormones on erythropoiesis in
bone marrows of isolated perfused hind limbs
of dogs.
Blood 23, 87 (1964)
50. FLEISCHHACKER, H., H. DITTRICH
Wien. Zschr. Inn. Med. 33, 180 (1952)
zit. nach Rottke, B., 1961
51. FORCHHAMMER (1885)
zit. nach Weißbecker, L., 1950
52. FRANZ, R.D.
Toxicity of some trace metals.
Arch. Exp. Path. 244, 17 (1962)
53. FREGERT, S., H. RORSMAN
Basophil leucocytes in intracutaneous test
reactions to metals.
J. Invest. Derm. 41, 361 (1963)
54. GAIRDNER, D., I. MARKS, I.D. ROESCOE
Blood formation in infancy.
Arch. Dis. Child. 30, 151 (1955)

55. GERASIMOVICH, G.I.
Cobalt content in the blood and organs of patients with uterine myoma in relation to growth rate of the tumor.
Akush. Ginek. (Moskva) 41, 115 (1965)
56. GILMAN, J.P., G.M. RUCKERBAUER
Metal carcinogenesis I. Observation on the carcinogenicity of a refinery dust, cobalt oxide and colloidal thorium dioxide.
Cancer Res. 22, 152 (1962)
57. GOLDECK, REMY
zit. nach Thedering, F., 1953
58. GOLDWASSER, E., L.O. JAKOBSON, W. FRIED, L. FLZAK
Mechanism of the erythropoietic effect of cobalt.
Science 125, 1085 (1957)
59. GRANZ, W., F.H. SCHULZ
Klinischer Beitrag zur Frage der parenteralen Differentialtherapie sekundärer Anämien mit komplexgebundenem Kobalt und Ferrieisen.
Zsch. ges. inn. Med. 11, 149 (1956)
60. GULKO, I.S.
The content of zinc, copper, manganese, cadmium, cobalt and nickel in the blood, organs and tumours of cancer patients.
Vop. Onkol. 7, 1288 (1961)

61. HEATH, J.C.
The histogenesis of malignant tumours induced
by cobalt in the rat.
Brit. J. Cancer 14, 478 (1960)
62. HEILMEYER, L., H. BEGEMANN
Blut und Blutkrankheiten.
Springer Verlag, Berlin (1951)
63. HENKE, F., LUBARSCH, O.
Pathologische Anatomie und Histologie der
Vergiftungen. Erster Teil: Die einzelnen
Gifte und ihre Wirkungen auf die einzelnen
Organe. A. Metalle. 16. Kobalt
Handbuch der speziellen Pathologischen
Anatomie und Histologie.
Springer Verlag, Berlin (1930)
64. HÖBEL, M., K. WEGENER, Chr. GLANZMANN
Über die toxische Wirkung von Co^{++} , (Co-EDTA)
bzw. Na_2 (Co-EDTA) enthaltenden Aerosolen auf
die Rattenlunge und die Verteilung von Co^{++}
sowie (Co-EDTA) $^{--}$ in Organen des Meerschweinchens.
Arch. Pharmak. exp. Path. 263, 270 (1969)
65. HOLLY, R.G.
Studies on iron and cobalt metabolism.
J. Am. Med. Ass. 158, 1349 (1955)
66. HUEPER, W.C.
Symposium on chemical carcinogenesis.
I. Environmental and occupational cancer hazards.
Clin. Pharmacol. Ther. 3, 776 (1962)

67. JACOBSON, L., E. GOLDWASSER, W. FRIED, I. FLZAK
Role of the kidney in erythropoiesis.
Nature 179, 633 (1957)
68. JANDA, W.E., W. FREID, C.W. GURNEY
Combined effect of cobalt and testosterone
on erythropoiesis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 120, 443 (1965)
69. JAROSEVSKIJ, A.P., E.L. KAN
Cb. rabot. kaf. propdevtic. terapii Lenin-
gradsk. med. un-ta. L. (1958)
zit. nach Kel' ginbaev, N.S., 1963
70. KASAD, H.R., G.V. JOGLEKAR, J.H. BALWANI,
G.S. MUTALIK
Role of copper and cobalt in iron deficiency
anaemia.
Indian Med. J. 58, 228 (1964)
71. KASANEN, A., M. KULONEN
Effect of intramuscular cobalt on the anemia
of patients with pyelonephritis.
Acta Med. Scand. 171, 379 (1962)
72. KASANEN, A., M. KULONEN, I. FORSSTRÖM
Oral cobalt therapy in renal anemia.
Ann. Med. Intern. Fenn. 52, 43 (1963)
73. KATIC, R.V., I. PULHAC, R. SIMONOVIC
Contribution to the knowledge of the effect
of cobalt on the titer produces by antitoxins
during the vaccination against gas gangrene.
Glas Srpska Akad. Nauk. (Med.) 17, 225 (1964)

74. KEL'GINBAEV, N.S.
Comparative data on the treatment of different forms of anemia.
Med. Zh. Uzbek. 12, 40 (1963)
75. KHODZHAEV, A.Kh., N.Z. KOCHERGINA
Treatment of anemia with preparations Co Nr. 9 and ferramide Nd. 1.
Med. Zh. Uzbek. 12, 57 (1963)
76. KIENEL, J.
Toxizität und Wirkung einer Kobalt-Eisen-Kombination.
Arzneimittelforschung 3, 296 (1961)
77. KNIERIEM, H.-I., G. HERBERTZ
Elektronenmikroskopische Befunde sowie photometrische und aktivierungsanalytische Ergebnisse bei experimenteller Herzinsuffizienz durch Kobaltchlorid.
Virchow's Arch. Abt. B Zellpath. 2, 32 (1969)
78. KOCHETKOVA, T.A.
Effets de la poussiere du cobalt.
Gigiena Truda, U.R.S.S. 11, 34 (1960)
79. KOLOMITSEVA, M.G.
Content and interrelationship of trace elements (iodine, cobalt and copper) in the tissues of normal and goiter-bearing glands.
Probl. Endokr. Gormonoter. 7, 63 (1961)

80. KOTWICA, S., M. PAWLIKOWSKI
Attempted cobalt chloride therapy of hypothalamic disorders.
Pol. Tyg. Lek. 17, 524 (1962)
81. KROLL, J., Z. LEJA
Treatment of anemias in surgical patients.
Pol. Przegl. Chir. 36, 975 (1964)
82. LAFORET, M.T., E.D. THOMAS
The effect of cobalt on heme synthesis by bone marrow in vitro.
J. Biol. Chem. 218 595 (1956)
83. LE GOFF, J.M.
Cobalt as vaso-dilator.
J. Pharm. Exp. Therapeut. 38, 1 (1930)
84. LENDLE, L.
Wirkungsweisen von Blausäure und Schwefelwasserstoff und Möglichkeiten der Vergiftungsbehandlung.
Jap. J. Pharmacol. 14, 215 (1964)
85. LESCHKE, von, E.
Die wichtigsten Vergiftungen. Fortschritte in deren Erkennung und Behandlung.
J.F. Lehmann's Verlag, München (1933)
86. LEVINA, E.N., A.O. LOIT
Comparative toxicity of cobalt oxides.
Gig. Sanit. 26, 27 (1961)

87. LOPEZ, C., A. MILLER
Investigation of oral changes in experimental polycythaemia.
Arch. Oral. Biol. 9, 205 (1964)
88. LUDEWIG, R., K. LOHS
Akute Vergiftungen. Ratgeber für toxikologische Notfälle.
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena (1966)
89. MAC LAREN, A.P.C., W.M.G. JOHNSTON, R.C. VOSS
Cobalt poisoning in cattle.
Vet. Rec. 76, 1148 (1964)
90. MARCUSSEN, P.V.
Intradermal test using cobalt chloride.
Acta Dermatovener. (Stockholm) 43, 472 (1963)
91. MARGAIN
zit. nach Henke, F., O. Lubarsch, 1930
92. MARQUINEZ-ISASI, M.
The significance of Co for parenteral iron therapy.
Med. Mschr. 14, 594 (1960)
93. MASCHERPA, P., G. BENZI
Action of cobalt on blood and tissue iron during experimental hypochromic anemia.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 39, 1739 (1963)
94. MATTHESIUS (1587)
zit. nach Ullmann, F. 1930

95. MERCKER, H., C. BASTIAN
Kobaltverbindungen zur Entgiftung von
Blausäure.
Arch. exp. Path. Pharmac. 236, 449 (1959)
96. MILON, H., Y. MORIN, I.L. BONENFANT
Coeur et toxiques. Epidemie de myocardose chez
les buveurs de biere. Role probable du cobalt.
Collection de Medicine Legale et de Toxicologie
Medicale. p. 279
Masson e C^{ie}, Paris (1969)
97. MILOSEVIC, M., M. TERZIC
Effect of cobalt-ethylenediaminetetraacetate
and some oximes on experimental Tabun poisoning.
Vojnosanit. Pregl. 19, 259 (1962)
98. MOESCHLIN, S.
Klinik und Therapie der Vergiftungen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1952)
99. NARANJO, P., I.C. de MORENO
In vivo study of the combined action of
cobalt and various antibiotics.
Antibiot. Ann. 7, 337 (1959-1960)
100. NEORAL, L., A. KOSATIK
Hard metal disease.
Acta Univ. Polackianae Olomucen. 39, 253 (1965)
101. NORDENSON, N.G.
Kobalt-, Kupfer- und Eisenbehandlung
chronischer Anämien.
Schweiz. Med. Wschr. 91, 927 (1961)

102. NÜRNBERGER, F., W. ARNOLD
Quincke-Ödem als Ausdruck einer Kobalt-
allergie infolge Sensibilisierung durch
kobalthaltige Granatsplitter.
Berufsdermatosen 17, 21 (1969)
103. OETTINGEN von, W.F.
Poisoning. A guide to clinical diagnosis.
W.B.Saunders Company, Philadelphia-London (1958)
104. OPPENHEIM
zit. nach Henke, F., O. Lubarsch, 1930
105. OSADCHAIA, O.V.
On the problem of cobalt metabolism in women.
Zdravookhr. Beloruss. 8, 48 (1962)
106. OSADCHAIA, O.V.
Cobalt and ovarian function.
Zdravookhr. Beloruss. 2, 35 (1963)
107. OSADCHAIA, O.V.
Cobalt in the uterine mucosa during the
menstrual cycle.
Zdravookhr. Beloruss. 2, 43 (1963)
108. PALMES, E.D., N. NELSON
Inhalation toxicity of cobalt hydrocarbonyl.
Amer. Industr. Hyg. Ass. J. 20, 453 (1959)

109. PARR, R.M., D.M. TAYLOR
The concentration of cobalt, copper, iron and zinc in some normal human tissues as determined by neutron-activation analysis. Biochem. J. 91, 424 (1964)
110. PAULET, G.
Les composés organiques du cobalt dans le traitement de l'intoxication cyanhydrique. Presse Med. 66, 1435 (1958)
111. PAULET, G.
Étude de l'action du cobalt dans l'intoxication par l'oxyde de carbone. Arch. Mal. Prof. 24, 426 (1963)
112. PERRONE, V., D. ZARILLI
Chemotherapy of leucopenia secondary to cytostatic and physical therapy. Chemotherapia (Basel) 6, 112 (1963)
113. PETERS, R.
Der Kobaltgehalt menschlicher Organe und Körperflüssigkeiten unter physiologischen Bedingungen und bei Erkrankungen. Diss. Erlangen-Nürnberg, 1969
114. PIRILÄ, V.
I. Sympos. dermatol. Pragae Bd. III, 420 (1962)
zit. nach Schaulow, I., D. Minkow,
D. Dessew, 1965

115. PIRILÄ, V.
Über Kobaltallergie bei Porzellan-
arbeitern.
Hautarzt 15, 491 (1964)
116. PITINI, Messina (1899)
zit. nach Vergani, 1959
117. REIMOLD, E.
Über Nebenwirkungen der Kobalttherapie.
Arch. Kinderh. 156, 265 (1958)
118. ROTHLIN, E., E. UNDRITZ, K. ZEHNDER
Die tierexperimentellen Grundlagen der
therapeutischen Anwendung von Kobalt,
Kupfer und Eisen bei bestimmten Anämien.
Schweiz. Med. Wschr. 86, 1428 (1956)
119. ROTTKE, B.
A contribution to the problem of side
effects in cobalt therapy.
Zbl. Allg. Path. 103, 7 (1961)
120. SCHAULOW, I., D. MINKOW, D. NESSEW
Untersuchungen über die Chrom-, Kobalt-
und Nickelallergie bei Arbeitern in der
Zementindustrie und im Bauwesen.
Berufsdermatosen 13, 276 (1965)
121. SCHIRRMACHER, U.O.E.
Case of cobalt poisoning.
Brit. Med. J. 86, 403 (1968)

122. SCHLEISNER, P.
Cobalt induced hyperglycemia in man.
Ugskr. Laeg. 122, 1573 (1960)
123. SEDERHOLM, T., K. KOUVALAINEN, B.-A. LAMBERG
Cobalt induced hypothyroidism and polycythemia in lipoid nephrosis.
Acta Med. Scand. 184, 301 (1968)
124. SHARKEVICH, I.N.
Changes of functional activity of the thyroid gland during the effect of sulfate salt of cobalt.
Probl. Endokr. Gormonoter. 5, 18 (1959)
125. SHLOPAK, T.V., P.K. KUSHIR
The use of cobalt-containing preparations in the complex treatment of primary glaucoma.
Vestn. Oftal. 76, 15 (1963)
126. SIMON, K.H.
Pathology and practical aspects of iron balance.
Med. Mschr. 16, 511 (1962)
127. SMITH, E.L.
Cobalt.
in: Mineral Metabolism. Volume II.
The Elements. Part B, p. 349
ed. by Comar, C.L., F. Bronner
Academic Press, New York and London (1962)

128. STUART (1892)
zit. nach Vergani, G., 1959
129. SULLIVAN, J., M. PARKER, St.B. CARSON
Tissue cobalt content in "beer drinkers
myocardiopathy".
J. Lab. clin. Med. 71, 893 (1968)
130. TAUBE, C., H. FIEDLER, N. HARTMANN
Inhibition of blood coagulation in rabbits
after parenteral administration of cobalt
(II) compounds.
Acta Biol. Med. Germ. 19, 683 (1967)
131. THEDERING, F.
Die kombinierte Kobalt-Eisen-Therapie bei
Eisenmangelanämien.
Med. Klin. 32, 1444 (1953)
132. TIPTON, I.H.
The distribution of trace metals in
human body.
in: Metal binding in medicine
ed. by M.J. Seven and L.A. Johnson
J.B. Lippincott-Company, Philadelphia (1960)
133. ULLMANN, F.
Enzyklopädie der technischen Chemie,
Bd. 6, Kobalt
Urban & Schwarzenberg-Verlag, Berlin-Wien (1930)

134. UNDRITZ, E.
Experimentelle Eisenstoffwechselunter-
suchungen und ihre Bedeutung für die Praxis.
Wiener klin. Wschr. 73, 550 (1961)
135. VERGANI, G.
Données cliniques sur les actions vaso-
dilatatrice et hypotensive du benzène-
sulfonate de cobalt.
136. VILLARET, B., I. BESANCON, EVEN
Arch. Mal. appar. digest. et nutr. 18, 361 (1928)
zit. nach Dervillée, P., 1963
137. VOLK, B., S.S. LAZARUS, M. GOLDNER
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 82, 406 (1953)
138. VOLKOV, N.F.
Cobalt, manganese and zinc content in the
blood of atherosclerosis patients.
Fed. Proc. (Transl. Suppl.) 22, 897 (1963)
139. VOYCE, M.A.
A case of pure red-cell aplasia successfully
treated with cobalt.
Brit. J. Haemat. 9, 412 (1963)
140. WAHLBERG, J.E.
Percutaneous toxicity of metal compounds.
A comparative investigation in guinea pigs.
Arch. Environ. Health (Chicago) 11, 201 (1965)

141. WALTNER, K., K. WALTNER
Kobalt und Blut.
Klin. Wschr. 8, 313 (1929)
142. WALTNER, K.
Acta paediatr. 11, 438 (1930)
zit. nach Granz, W., Schulz, F.H., 1956
143. WARREN, Ch. O., Q.D. SCHUBMEHL, I.R. WOOD
Am. J. Physiol. 142, 173 (1944)
zit. nach Kienel, J., 1961
144. WASHBURN, T.C., E. KAPLAN
Cobalt therapy and goiter.
Clin. Pediat. (Phila.) 3, 89 (1964)
145. WEISSBECKER, L.
Die Kobalttherapie.
Dtsch. med. Wschr. 3, 116 (1950)
146. WEISSBECKER, L.
Kobalt als Spurenelement und Pharmakon.
Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft,
Stuttgart (1950)
147. WEYER, I.
Verteilung und Ausscheidungsbedingungen
für Kobaltverbindungen.
Diss. Göttingen, 1963

148. WIBERG, G.S., C.M. MUNROE, H.C. GRICE,
T. GOODMAN, A.B. MORRISON
Kobaltreiches Futter verursacht Herz-
schäden bei Ratten.
Med. Trib. 2, 3 (1967)
149. WINTROBE, M.M.
siehe unter Cartwright, E., B. Tatting,
D. Kurth, M.M. Wintrobe
Blood 7, 992 (1952)
150. WOLFF^{*}
zit. nach Thedering, F., 1953
151. WYSOCKI, K., A. SMOCKIEWICZOWA,
W. MIZGALSKI, R. KABZA
The content of cobalt in the blood of
patients with anemia in chronic rheumatic
diseases.
Bull.Soc.Amis Sci. Poznan (Med.) C 10, 17 (1960)
152. ZARONE, A.
Sugli effetti circolatori del cobalto.
Folia Med. (Nap.) 43, 487 (1960)
153. ZAVERTAJLO, V.K.
Cobalt content of some food products of
the Dnjepropetrovsk Region.
Vop. Pitan. 24, 90 (1965)

Herrn Prof. Dr. Dr. E. Weinig möchte ich für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut und die freundliche Unterstützung meinen besten Dank aussprechen.

Mein herzlicher und ergebenster Dank gilt besonders Frau Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt, die mir durch Überlassung des Themas die vorliegende Arbeit ermöglichte, jederzeit außerordentlich hilfsbereit war und meine Arbeit freundlichst förderte.

Sehr verpflichtet bin ich ferner Herrn Prof. Dr. J. Schütz, Vorstand des Seminars für Slawische Philologie der Universität Erlangen-Nürnberg, der mich durch die Übersetzung der medizinischen Literatur aus slawischen Sprachen auf das wertvollste unterstützte.

Lebenslauf

Als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Franz Grimm und seiner Ehefrau Barbara, geb. Haas, wurde ich am 15. Februar 1939 in Erlangen geboren.

Nach der Volksschule in meinem Heimatwohrtort Neunkirchen a.Br. (Ofr.) besuchte ich das Humanistische Gymnasium der Benediktinerabtei Metten (Ndb.), wo ich im Juli 1960 die Reifeprüfung ablegte.

An der Universität Erlangen-Nürnberg studierte ich während des WS 1960/61 und des SS 1961 zunächst Volkswirtschaft. Mit dem WS 1961/62 begann ich nach dem Wechsel des Studienfachs mein Medizinstudium. Im November 1965 schloß ich das vorklinische Studium mit dem Physikum ab. Nach weiteren sechs klinischen Semestern, wovon ich das SS 1966 als Auslandssemester an der Universität Wien verbrachte, beendete ich im Februar 1969 das Studium mit dem Staatsexamen.

Die Medizinalassistentenzeit leistete ich vom 1. März 1969 bis 28. Februar 1970 am Städt. Krankenhaus Forchheim (Ofr.) ab. Auf der chirurgischen Abteilung des St. Barbara-Hospitals Dortmund-Lütgendortmund war ich vom 1. März bis 30. April 1970 als Assistenzarzt, danach von Mai bis September 1970 als Urlaubsvertretung in ärztlichen Allgemeinpraxen tätig.

Am 5. Oktober 1970 wurde ich zur Ableistung der Wehrpflicht eingezogen und bin jetzt als Stabsarzt im Bundeswehrkrankenhaus Amberg (Opf.) eingesetzt.

